

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA E INVESTIGAÇÃO OPERACIONAL



Otimização da Doação Renal Cruzada com Dessensibilização

Mestrado em Matemática Aplicada à Economia e Gestão

Anna Maria Lysek

Trabalho de Projeto orientado por:
Prof. Dr. Miguel Fragoso Constantino

2015

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer ao meu orientador, o Prof. Dr. Miguel Constantino, sem cujo apoio e acompanhamento não seria possível concluir esta dissertação.

Aos meus professores do Departamento de Estatística e Investigação Operacional agradeço a passagem de conhecimento, a inspiração, e terem-me despertado interesse por diversas áreas de estudo.

Ao meu marido, meus pais e meus amigos agradeço o seu apoio incondicional, carinho e a diversão em momentos de *stress*.

Índice

Agradecimentos	2
Lista de Figuras.....	4
Lista de Tabelas	5
Resumo	6
Abstract.....	7
1 Introdução.....	8
2 Estudo de trabalho existente	11
2.1 KEP	11
2.2 Variantes do KEP	12
2.2.1 Inclusão de pares compatíveis	12
2.2.2 Inclusão de cadeias e NDD	13
2.2.3 KEP dinâmico.....	15
2.3 Dessensibilização	15
2.4 Formulações de programação inteira para o KEP.....	17
2.4.1 Programação Inteira	17
2.4.2 Formulação de Arcos	18
2.4.3 Formulação de Ciclos	19
2.4.4 Outras Formulações.....	20
3 Conjugar KEP com Dessensibilização	21
3.1. Métodos em estudo.....	21
3.2. Hipóteses	22
3.3. Formulação do modelo proposto	23
3.4. Exemplo dos 4 métodos com uma instância de dimensão 10.....	26
4 Testes Computacionais	31
5 Resultados e discussão.....	34
6 Conclusão	39
Referências.....	40
Anexo 1 – Tabelas com os Resultados dos Testes	41

Lista de Figuras

Figura 1.....	9
Figura 2.....	12
Figura 3.....	13
Figura 4.....	14
Figura 5.....	14
Figura 6.....	16
Figura 7.....	27
Figura 8.....	28
Figura 9.....	28
Figura 10.	29
Figura 11.....	30

Lista de Tabelas

Tabela 1.....	8
Tabela 2.....	32
Tabela 3.....	34
Tabela 4.....	35
Tabela 5.....	35
Tabela 6.....	36
Tabela 7.....	37
Tabela 8.....	37
Tabela 9.....	41
Tabela 10.....	41
Tabela 11.....	41
Tabela 12.....	42
Tabela 13.....	42
Tabela 14.....	43
Tabela 15.....	44
Tabela 16.....	45
Tabela 17.....	46
Tabela 18.....	47

Resumo

O transplante representa uma desejável alternativa de tratamento à hemodiálise para pacientes com doenças crónicas graves dos rins, melhorando consideravelmente a sua qualidade de vida e reduzindo custos a longo prazo para o Sistema Nacional de Saúde. Um rim para transplante pode vir de um dador cadáver ou de um dador vivo, porém, questões de compatibilidade continuam a ser uma barreira significativa ao acesso ao transplante, em particular para pacientes mais sensibilizados (PRA elevado), para quem é mais difícil encontrar um dador compatível. A taxa de transplante desses pacientes, tanto pela lista de espera de dador cadáver, como em programas KEP, continua a ser baixa, e o tempo de espera é habitualmente superior.

A dessensibilização, um tratamento médico que diminui a quantidade de anticorpos que reagem contra tecido transplantado, melhora as hipóteses do paciente tratado encontrar um dador compatível através da lista de espera ou do KEP, no entanto o alto custo do tratamento impede que ele seja amplamente difundido.

Neste trabalho propõe-se um novo método – uma conjugação do KEP e da dessensibilização – com o objectivo de aumentar a taxa de transplante e ao mesmo tempo melhorar a probabilidade de um paciente sensibilizado encontrar um dador compatível. Este método permite a pacientes que tenham um dador vivo, com quem sejam incompatíveis, participar no KEP com outros pares paciente-dador incompatíveis, recorrendo à dessensibilização, quando necessário, para aumentar o número de emparelhamentos no conjunto de pares. A dessensibilização permite também incluir mais pares com pacientes mais sensibilizados nesses emparelhamentos.

Adaptando o modelo de otimização de programação inteira subjacente ao problema do KEP para incluir a dessensibilização, recorreu-se a simulações computacionais para comparar o novo modelo com 3 outras conjugações da dessensibilização com o KEP.

Mostra-se que o novo método melhora a taxa de transplante para todos os pacientes da simulação, em particular para os pacientes mais sensibilizados, mantendo baixo o número de dessensibilizações empregues.

Palavras-Chave: Rim, Transplante, KEP, Dessensibilização, Otimização

Abstract

Kidney transplants are a desirable treatment alternative to haemodialysis for patients with end-stage renal disease, allowing for a considerable improvement in life-quality for the patients and reducing long-term costs for the National Health System (SNS). A kidney for a transplant may come from a live or deceased donor, but both types of donors are subject to compatibility issues which remain a significant barrier to transplantation, especially for highly sensitized (high PRA) patients, for whom it is more difficult to find a compatible donor. The match rates for these patients, both on the deceased donor list and in Kidney Exchange Programs and are notoriously low, while waiting times are usually longer.

Desensitization, a medical treatment that diminishes the amount of antibodies that react against transplanted tissue, improves these patients' chances for being matched with a compatible donor through the waiting list or through KEO, but the procedure's high cost prevents its widespread use in sensitized patients.

A new method is proposed in this dissertation – a combination of KEP and desensitization – aiming to improve overall match rates while also improving the match rate for hard-to-match patients. This new method allows patients with an incompatible live donor to participate in a KEP with other incompatible patient-donor pairs, resorting to desensitization, when necessary, to achieve a larger number of matches. Desensitization also allows more pairs whose patients are more sensitized to be included in these matches.

The underlying integer programming optimization model was adapted to include desensitization and computational simulations were used to compare the new model to 3 other combinations of desensitization and KEP based on their results when applied to computer generated sets of incompatible pairs.

The new method is shown in simulations to improve match rates for all patients in the pool, and in particular for hard-to-match patients, while also maintaining low overall desensitization rates.

Keywords: Kidney, Transplant, KEP, Desensitization, Optimization

1 Introdução

Para doentes que sofrem de doenças renais crónicas em fase avançada existem duas opções de tratamento: diálise ou transplante. A diálise é um procedimento que consiste em passar o sangue do paciente por uma máquina (um “rim artificial”) para ser filtrado. O efeito da diálise é temporário, pelo que o paciente tem que ser submetido ao procedimento periodicamente - normalmente 3 vezes por semana [www.portaldadialise.pt: 23-9-2015]. Um transplante de rim pode vir de um dador cadáver (pessoa que tenha falecido num hospital e cujos órgãos sejam recolhidos para transplantes [www.spt.pt: 23-9-2015]) ou um dador vivo. Após a operação o paciente é monitorizado e medicado com imunossuppressores para evitar a rejeição, no entanto, caso o transplante seja um sucesso, o paciente poderá levar uma vida normal.

Em Portugal, no final do ano 2014, havia 1970 pessoas [9] na lista de espera para receber um transplante de rim de um dador cadáver. Enquanto estão à espera, em média 3 a 5 anos [www.portaldadialise.com: 23-9-2015], esses doentes estão a ser sujeitos regularmente à diálise, o que acarreta custos ao Serviço Nacional de Saúde na ordem dos 25.000€ por ano por paciente.

Os transplantes de rins estão sujeitos a questões de compatibilidade de grupo sanguíneo (compatibilidade ABO) e de tecido. Pode-se proceder ao transplante apenas no caso de ser encontrado um dador compatível com o paciente, caso contrário há grandes probabilidades de o transplante ser rejeitado.

A compatibilidade de grupos sanguíneos está ilustrada na Tabela 1. Os dadores de tipo O são chamados de “dadores universais” pois são compatíveis com pacientes de qualquer grupo sanguíneo. Os pacientes de tipo AB são “recetores universais” podem receber um transplante de um dador, seja qual for o seu grupo sanguíneo.

Tabela 1: Compatibilidade de Grupos Sanguíneos

Dador	Paciente			
	O	A	B	AB
O	✓	✓	✓	✓
A	✗	✓	✗	✓
B	✗	✗	✓	✓
AB	✗	✗	✗	✓

A incompatibilidade de tecido acontece devido à exposição prévia do organismo do paciente a células externas que contenham um certo tipo de Antígeno Leucocitário Humano (HLA – Human Leukocyte Antigen). O organismo do paciente rejeitará transplantes de doadores que possuam o tipo de HLA ao que o paciente já tenha sido exposto [2], [6]. Essa incompatibilidade mede-se em termos de PRA (panel reactive antibodies), que retorna um resultado numa escala de 0 a 100, e representa a probabilidade do paciente ter anticorpos contra tecido vindo de um doador. É significativamente mais difícil encontrar um rim compatível para um paciente com um PRA elevado e o seu tempo de espera pode ser significativamente maior.

Há alguns pacientes que têm um doador vivo (familiar ou amigo) disposto a doar-lhes o seu rim. Porém, se houver algum tipo de incompatibilidade entre paciente e doador o transplante não se realiza e o paciente volta à lista de espera.

Existem, no entanto, alternativas à lista de espera quando o paciente tem um doador vivo incompatível: o KEP e a dessensibilização.

O KEP (Kidney Exchange Program) foi introduzido em Portugal em 2010. Na sua versão mais simples consiste em escolher dois pares doador-paciente, (D_1, P_1) e (D_2, P_2) , em que os dois doadores são incompatíveis com os respetivos pacientes, no entanto, o doador D_1 é compatível com o paciente P_2 e vice-versa. Assim, cria-se um ciclo de comprimento 2 em que são realizados dois transplantes seguindo o esquema na Figura 1. A mesma figura ilustra um caso com 3 pares incompatíveis.

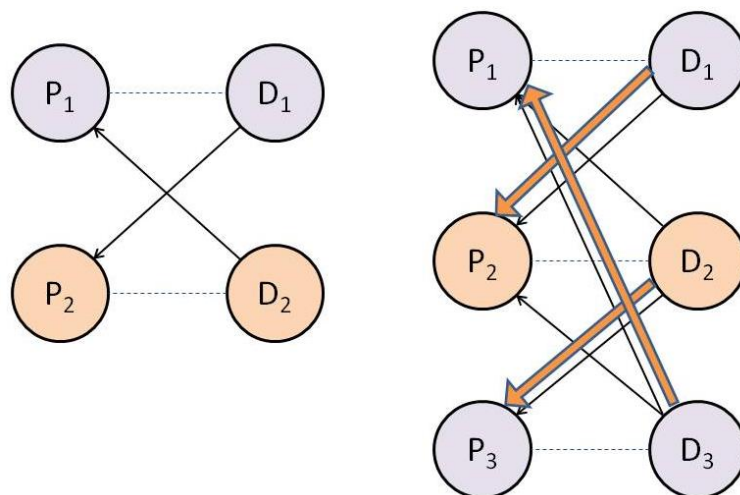


Figura 1: Ciclo KEP de dimensão 2 (esquerda) e de dimensão 3 (direita). As setas a preto representam compatibilidades e as linhas a tracejado, as incompatibilidades. As setas a laranja representam o ciclo de dimensão 3.

A dessensibilização é tratamento médico, pouco difundido em Portugal, que diminui significativamente o nível de anticorpos específicos contra os HLA de tecidos transplantados no paciente. Pode ser aplicada quando o paciente tem um dador vivo que é ABO compatível com ele mas existe incompatibilidade de tecido que impede o transplante. Existe também a possibilidade de se dessensibilizar pacientes cujos dadores são ABO incompatíveis com eles [2], no entanto esta vertente é menos aconselhada. O tratamento é particularmente benéfico quando o paciente tem um PRA elevado e, como tal, um dador compatível com ele é difícil de encontrar. Porém, o seu custo elevado torna-se numa barreira à sua aplicação mais difundida.

Propõe-se um novo modelo que junta estes dois métodos, o KEP e a dessensibilização, num só, comparando este novo modelo com as políticas de utilização separada e sequencial do KEP e da dessensibilização: KEP após dessensibilizações e dessensibilizações após KEP. Estuda-se o efeito que as várias políticas têm no número de transplantes que é possível obter e, em particular, no número de transplantes de pacientes com PRA elevado.

A dissertação está organizada em 6 capítulos, começando com o Estudo do Trabalho Existente no Capítulo 2. Segue-se o novo modelo proposto, Conjugar KEP com Dessensibilização, no Capítulo 3 e a descrição dos Testes Computacionais no Capítulo 4. O Capítulo 5 apresenta os Resultados obtidos e a sua discussão e, finalmente, o Capítulo 6 apresenta as Conclusões.

2 Estudo de trabalho existente

2.1 KEP

O KEP ou Kidney Exchange Program (Programa de Trocas de Rins) é um método que proporciona uma alternativa à lista de espera de dador cadáver aos pacientes que têm um dador vivo mas não podem proceder ao transplante por serem incompatíveis.

Na sua forma mais simples, utilizando ciclos de comprimento 2, consiste numa troca com outro par incompatível, como é ilustrado pela Figura 1 (dimensão 2). O paciente P_1 recebe um rim do dador D_2 e o dador D_1 doa o seu rim ao paciente P_2 . No caso de o tamanho de ciclos aceites ser superior a 2 o problema torna-se um pouco mais complicado, pois três pares incompatíveis podem gerar várias soluções aceitáveis, dadas as compatibilidades entre eles. A Figura 1 (dimensão 3) ilustra um caso simples em que uma solução seria o dador D_1 doar ao paciente P_2 , o dador D_2 doar ao paciente P_3 e o dador D_3 doar ao paciente P_1 .

A teoria de Grafos é uma ferramenta útil para resolver os problemas do KEP [1,6]. Cada conjunto de pares participantes no KEP pode ser representada como um grafo orientado $G(V,A)$ em que V , o conjunto de nodos, é composto pelos pares incompatíveis dador-paciente, e os arcos $A \subseteq \{(i,j): i,j \in V\}$ representam as compatibilidades entre diferentes pares, isto é, o dador do par i pode doar um rim ao paciente do par j . Cada arco (i,j) está associado a um peso w_{ij} , que representa o benefício que será gerado pelo transplante. Consoante o objetivo pretendido, esse benefício pode ter um significado diferente. Para nomear alguns exemplos, o peso pode ser proporcional à compatibilidade entre dador e paciente, ou, por outro lado, favorecer transplantes para pacientes com características que tornem mais difícil encontrarem um dador compatível.

A resolução do problema do KEP num grafo passa por considerar os ciclos que existem nesse grafo. Um ciclo é um conjunto de arcos que começa num nodo inicial e passa por vários outros nodos, todos diferentes, antes de retornar ao nodo inicial. O comprimento do ciclo corresponde ao número de arcos que contém. Em termos do KEP, um ciclo corresponde a uma série de transplantes tal que todos os dadores, que pertencem aos nodos contidos no ciclo, doam um rim e todos os pacientes desses nodos recebem um transplante, seguindo a ordem ditada pelos arcos do ciclo.

Existem duas razões para limitar o tamanho (número de arcos) dos ciclos considerados:

- i. Antes de se proceder ao transplante efetua-se um último teste (crossmatch). Se para algum dos pacientes do ciclo o resultado do teste for positivo, todos os transplantes do ciclo ficam inviabilizados.
- ii. Os transplantes são, em geral, efetuados em simultâneo, para evitar que um dador desista após o seu par ter recebido um rim. Isto representa um desafio logístico que aumenta com a dimensão do ciclo.

Encontrar uma solução para o KEP num conjunto de pares participantes representado por um grafo equivale a encontrar um conjunto de ciclos com, no máximo, k arcos que sejam disjuntos, ou seja, tal que cada nodo pertença a apenas um dos ciclos, e que o conjunto tenha a maior soma dos pesos das arestas.

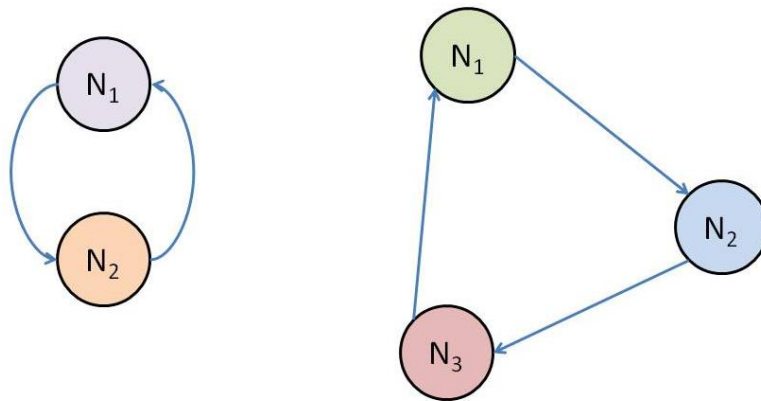


Figura 2: Representação das soluções do problema apresentado na Figura 1. Os nodos representam aqui os pares paciente-dador incompatíveis. À esquerda está um ciclo de comprimento 2 – com 2 arcos. O ciclo à direita tem comprimento 3 – 3 arcos.

2.2 Variantes do KEP

2.2.1 Inclusão de pares compatíveis

A inclusão de pares compatíveis é um tema polémico no KEP, pois há quem considere que a participação desses pares apenas pode ser motivada por altruísmo [5]. No entanto, a sua participação beneficia muito a diversidade de grupos sanguíneos do conjunto de pares participantes, que normalmente tem uma prevalência de grupos sanguíneos difíceis de emparelhar.

O artigo [5] estuda o efeito da inclusão de pares compatíveis num conjunto inicial de pares incompatíveis que participa num KEP de ciclos de dimensão 2. A Figura 1 ilustra um ciclo KEP apenas com pares incompatíveis, enquanto a participação de um par compatível é ilustrada na Figura 3.

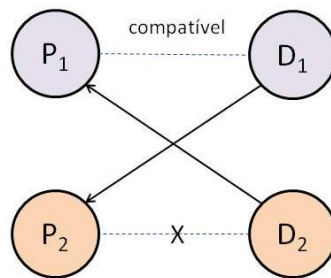


Figura 3: Exemplo de um ciclo KEP de dimensão 2 com a participação de um par compatível. Os pares compatíveis podem beneficiar com este tipo de emparelhamento, encontrando através do KEP um dador mais jovem ou mais compatível.

Os pares compatíveis podem estar a participar por altruísmo, aceitando qualquer emparelhamento de modo a beneficiar os outros pares do conjunto de participantes, ou apenas na condição de beneficiar, aceitando apenas emparelhamentos com pares em que o dador seja mais novo ou tenha melhor compatibilidade com o paciente do par compatível.

Até uma participação modesta de pares compatíveis no conjunto de participantes, seja por motivos altruístas ou para obter um emparelhamento melhor, resulta num maior número de transplantes no grupo.

2.2.2 Inclusão de cadeias e NDD

Para falar em cadeias é necessário falar em dadores sem par (NDD, nondirected donor – dador sem par) que podem querer doar o seu rim por razões altruístas, ou são dadores que já pertenceram a um par incompatível mas cujo paciente associado já tenha recebido um transplante por outra via.

Uma cadeia começa com um dador NDD que doa um rim ao paciente do primeiro par paciente-dador da cadeia. O dador desse primeiro par doa um rim ao paciente do segundo par e a doação continua "em cascata" até um limite pré-determinado.

Quando o comprimento da cadeia é 2, trata-se de Domino Paired Donation (DPD) ou Doação Emparelhada em Domino [2][7], como ilustra a Figura 4. Nela os transplantes acontecem em

simultâneo e o dador do último par doa o rim ao primeiro paciente da lista de espera por um dador cadáver.

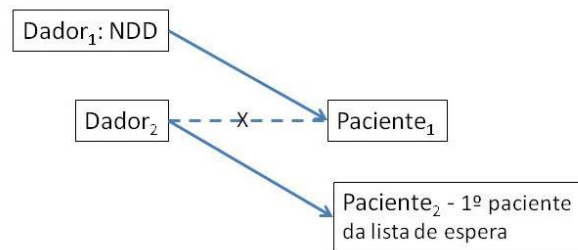


Figura 4: Exemplo de Doação Emparelhada em Dominó. Inicia-se com um dador altruísta e termina com uma doação à primeira pessoa na lista de espera por um dador cadáver. A linha em tracejado representa uma incompatibilidade.

A Figura 5 mostra um exemplo de uma cadeia de comprimento 2 semelhante ao DPD, mas, ao invés de a última doação ser para um paciente da lista de espera, o último dador fica em espera para posteriormente iniciar uma nova cadeia [2][7]. Este tipo de cadeia chama-se NEAD, Nonsimultaneous, Extended, Altruistic Donor e podem ter um comprimento superior a 2.

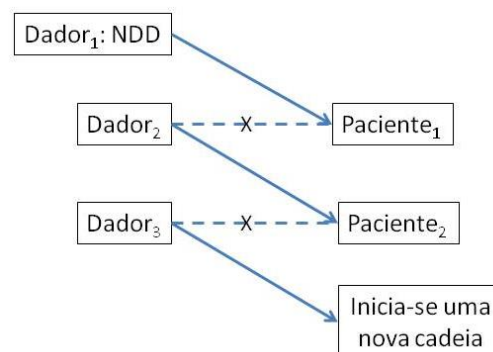


Figura 5: Uma cadeia NEAD de comprimento 2. As linhas em tracejado representam incompatibilidades.

As cadeias NEAD têm a vantagem de colmatarem a carência de dadores NDD altruístas que existe, ao criar dadores NDD cujos pacientes associados já tenham recebido um transplante. Outra característica destas cadeias é a ausência da condição de simultaneidade dos transplantes, o que facilita a logística dos transplantes mas, por outro lado, aumenta as hipóteses de a cadeia falhar por causa de desistências de dadores.

O artigo [7] refere as vantagens de cadeias NEAD longas, com transplantes não-simultâneos, por poderem ser benéficas para pacientes com PRA elevado.

Em [6] é estudado o efeito da inclusão de duas variantes referidas anteriormente: inclusão de pares compatíveis e inclusão de cadeias de comprimento 2 ou 3 iniciadas por um NDD, em separado e em simultâneo. Além disso, estuda a possibilidade de um paciente ter vários dadores incompatíveis associados.

2.2.3 KEP dinâmico

As abordagens até aqui referidas consideram o KEP como um problema estático, assumindo que o conjunto de pares não varia ao longo do tempo do estudo. O conjunto de pares é representado como um grafo $G(V,A)$ e procura-se encontrar a melhor solução para esse conjunto estático.

Uma abordagem mais realista, abordada em [6] introduz o aspeto dinâmico no conjunto de pares, analisando a sua variação ao longo do tempo tendo em conta vários acontecimentos: entrada de novos pares no grupo, saída de pares (por terem conseguido um transplante por outra via ou por falecimento) e entrada de NDD's. Cada um destes acontecimentos é estocástico e segue uma distribuição de probabilidade conhecida.

2.3 Dessensibilização

A incompatibilidade de tecido, já referida, prende-se à existência do Antígeno Leucocitário Humano (HLA – Human Leukocyte Antigen). O organismo do paciente cria uma resposta imunológica quando o é exposto a células externas e rejeitará tecido que tenha um tipo de HLA ao que já tenha sido exposto [2,6]. Pacientes com PRA elevado têm uma reação imunológica adversa a muitos tipos de HLA, pelo que encontrar um dador que não tenha nenhum desses tipos de HLA torna-se difícil.

A dessensibilização é um tratamento médico que permite a redução da sensibilização do paciente a tecidos transplantados. Há três maneiras de proceder à dessensibilização: a plasmaferese, que consiste na remoção do plasma do sangue do paciente através da filtração, plasma esse que contém os anticorpos anti-HLA responsáveis pela sensibilização, em conjunto com a administração de doses baixas de Imunoglobulina IV [3,2,10,11]; administração de altas doses de Imunoglobulina

intravenosa (2g/kg), em duas aplicações [2]; e um tratamento igual com altas doses de Imunoglobulina IV em conjunto com uma dose de rituximab⁽¹⁾ (1g) [3,10].

Na plasmaferese os anticorpos recuperam em poucos dias, enquanto na dessensibilização com altas doses de Imunoglobulina IV podem decorrer vários meses até os anticorpos voltarem aos níveis anteriores [2]. Ambos métodos permitem a pacientes de PRA elevado encontrar mais facilmente um rim compatível, aumentando a probabilidade de receberem um transplante.

Em [2] é abordada a questão de aliar a dessensibilização ao KEP, procedendo de maneira diferente dependendo da sua situação inicial, como é ilustrado na Figura 6. Aqui o KEP funciona exclusivamente com ciclos de comprimento 2 (com dois arcos), também conhecido por KPD – Kidney Paired Donation. A aplicação da dessensibilização e do KEP é sequencial – procede-se à dessensibilização depois de ser selecionado um dador para esse paciente.

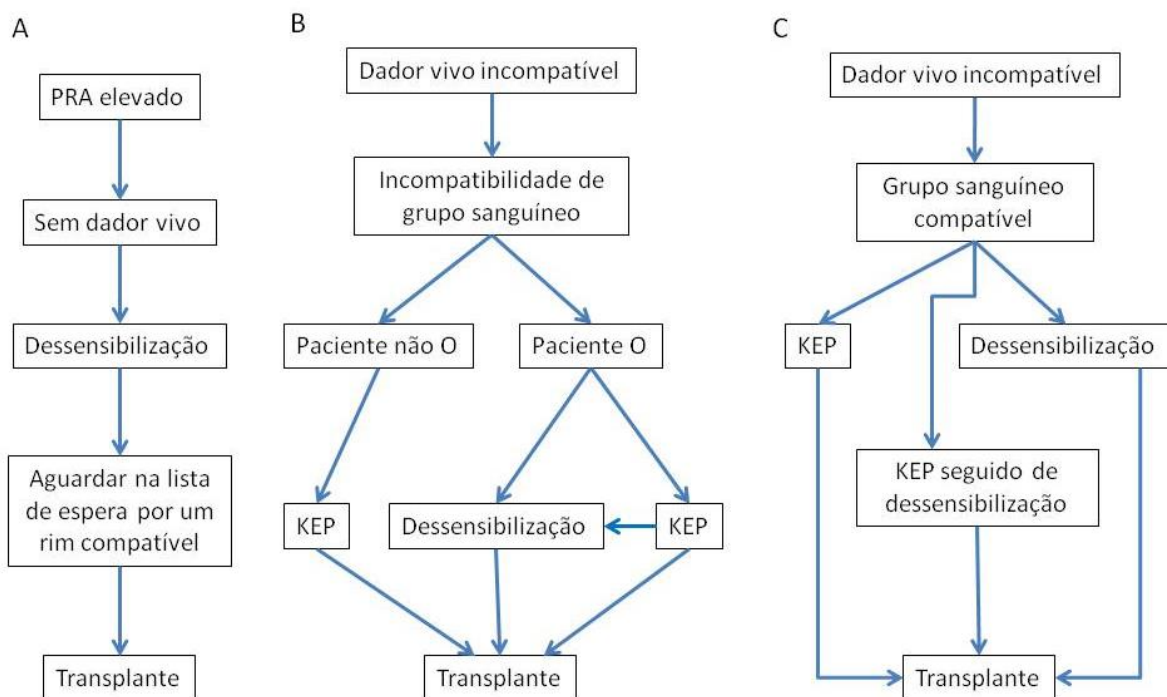


Figura 6: (A) A dessensibilização pode duplicar as hipóteses de um paciente de PRA elevado encontrar um rim compatível de um dador cadáver. (B) Os pacientes que tenham um grupo sanguíneo diferente de O e que tenham um dador incompatível têm boas hipóteses de conseguir um rim compatível através do KEP, ao contrário dos pacientes de grupo sanguíneo O que poderão ter um tempo de espera demasiado longo. Para esses pacientes a dessensibilização e transplante do rim do seu dador vivo é possível, com um maior número de tratamentos. (C) Para este tipo de par paciente-dador a via escolhida depende dos grupos sanguíneos de ambos, do grau de sensibilização do paciente.

⁽¹⁾ rituximab, um anticorpo que destrói os linfócitos B, é utilizado para tratar a rejeição de transplante

Apesar das vantagens, a dessensibilização tem certas dificuldades associadas, nomeadamente o seu custo. Trata-se de uma terapia cara, cujo sucesso não é garantido para todos os pacientes, em particular no caso dos pacientes mais sensibilizados (PRA próximo de 100%) [2,10].

2.4 Formulações de programação inteira para o KEP

2.4.1 Programação Inteira

A teoria de Grafos permite representar o conjunto de pares paciente-dador participantes e as compatibilidades, mas para formular e resolver o problema do KEP pode recorrer-se à Programação Inteira, que é uma extensão Programação Linear em que há variáveis apenas podem tomar valores inteiros.

A Programação Linear (PL) permite a resolução de problemas que podem ser formulados utilizando variáveis para representar as quantidades a descobrir e escrevendo restrições para os valores dessas variáveis com inequações lineares. A solução que se procura neste tipo de problemas pretende atingir um objectivo, como, por exemplo, maximização de lucro ou minimização de custos. Para se encontrar a solução é necessário complementar a formulação com a função objetivo – uma função linear das variáveis que representa o objectivo que se quer atingir. Uma solução ótima do problema atribui valores às variáveis para os quais a função objetivo toma o melhor valor possível (valor máximo ou mínimo) e que satisfazem as restrições do problema.

A Programação Inteira (PI) é uma extensão da Programação Linear em que algumas ou todas as variáveis tomam exclusivamente valores inteiros. Estas restrições adicionais de integralidade tornam a resolução dos problemas de PI mais difícil do que a de PL, aumentando também o tempo da sua resolução computacional.

Há métodos amplamente utilizados na resolução destes problemas, alguns dos quais também são aplicados na sua otimização computacional. A Relaxação Linear consiste em eliminar as restrições de integralidade de modo a obter o valor das variáveis na solução ótima do problema PL e, consequentemente, um limite para o valor das variáveis na solução ótima do problema PI. O algoritmo *Branch-Bound* consiste numa série de escolhas, tais que cada escolha desdobra o problema PI inicial em dois: um em que uma das variáveis x_i toma um certo valor e outro em que não toma esse valor. Repete-se o desdobramento para as várias variáveis do problema, de modo a,

passo a passo, ir aproximando-se ao valor ótimo. É possível conjugar os dois métodos, recorrendo à resolução da Relaxação Linear para facilitar as decisões no método *Branch-Bound*.

Todas as formulações a seguir apresentadas são retiradas de [1] e baseiam-se na versão do KEP que considera apenas pares incompatíveis e comprimento de ciclos no máximo k , no entanto é possível adaptá-las às variantes referidas na secção 2.2 deste capítulo.

Considere-se novamente o conjunto de pares como um grafo orientado $G(V,A)$, onde V é o conjunto dos seus nodos (pares paciente-dador) e A é o conjunto dos seus arcos, que representam as compatibilidades entre os diferentes pares. Para todas as formulações apresentada a seguir, a função objectivo maximiza a soma dos pesos das arestas incluídas nos ciclos seleccionados. Caso os pesos das arestas sejam unitários, a função objectivo corresponde a maximizar o número de transplantes.

2.4.2 Formulação de Arcos

A Formulação de Arcos considera as variáveis mais intuitivas para descrever o problema. Considere-se o grafo orientado $G(V,A)$ que representa o conjunto de pares. A cada aresta $(i,j) \in A$ está associada uma variável de decisão x_{ij} , da seguinte forma:

$$x_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{se o paciente do par } j \text{ recebe um rim do dador do par } i \\ 0 & \text{c. c.} \end{cases}$$

O valor destas variáveis indica-nos de uma dada aresta do grafo foi seleccionada para uma troca, ou seja, se vai realizar-se o transplante entre o dador do par i e o paciente do par j .

A formulação de arcos para o problema é dada por:

$$\text{Maximizar } \sum_{(i,j) \in A} w_{ij} x_{ij}$$

$$\text{S.A. } \sum_{j:(j,i) \in A} x_{ji} = \sum_{i:(i,j) \in A} x_{ij} \quad \forall i \in V$$

$$\sum_{i:(i,j) \in A} x_{ij} \leq 1 \quad \forall j \in V$$

$$\sum_{1 \leq p \leq k} x_{i_p i_{p+1}} \leq k - 1 \quad \forall \text{ caminho } (i_1, i_2, \dots, i_k, i_{k+1}) \quad (i_1 \neq i_{k+1})$$

$$x_{ij} \in \{0,1\} \quad \forall (i,j) \in A$$

As primeiras restrições garantem que o paciente i recebe um rim se e só se o dador j doar o rim. Em ciclos de dimensão 2 isso traduz-se na reciprocidade – o paciente do par i recebe um rim do dador

do par j se e só se o paciente do par j receber um rim do dador do par i . Em ciclos de dimensão maior que 2, estas restrições garantem que os arcos seleccionados fazem realmente parte de um ciclo, ou seja, que os pacientes de todos os pares no ciclo recebem um rim e os todos os dadores do ciclo doam um rim.

O segundo conjunto de restrições assegura que cada dador pode dar no máximo um rim.

As restrições seguintes limitam o tamanho dos ciclos considerados a, no máximo, k arcos, impedindo a existência de caminhos (ciclos abertos) com mais do que $k-1$ arcos, se os vértices do caminho forem todos diferentes. Os ciclos podem ser vistos com caminhos a que se adiciona um último arco de retorno ao nodo inicial. Para limitar o tamanho dos ciclos a k , deve-se considerar que todos os caminhos deverão ter, no máximo, $k-1$ arcos, mais o arco de retorno.

As últimas restrições garantem que as variáveis x_{ij} sejam binárias.

2.4.3 Formulação de Ciclos

Em alternativa, na Formulação de Ciclos, é necessário considerar todos os ciclos possíveis no grafo orientado $G(V,A)$. Atribui-se uma variável z_c para cada um desses ciclos $c \in C(k)$, $C(k)$ sendo o conjunto de todos os ciclos do grafo G de comprimento até k .

$$z_c = \begin{cases} 1 & \text{se o ciclo } c \text{ for seleccionado} \\ 0 & \text{c.c.} \end{cases}$$

As variáveis z_c são variáveis decisão, indicado com o seu valor se um dado ciclo é seleccionado para a solução, ou não.

Considere-se $V(c) \in V$, o conjunto dos nodos que pertencem ao ciclo c . O modelo escreve-se como (sendo que $w_c = \sum_{(i,j) \in c} w_{ij}$):

$$\text{Maximizar} = \sum_c w_c z_c$$

$$\text{Sujeito a } \sum_{c: i \in V(c)} z_c \leq 1 \quad \forall i \in V$$

$$z_c \in \{0,1\} \quad \forall c \in C(k)$$

As restrições asseguram que cada nodo pode pertencer no máximo a um dos ciclos selecionados, ou seja, cada paciente pode receber no máximo um rim e cada dador pode doar no máximo um rim. As últimas restrições garantem que as variáveis z_c sejam binárias.

Encontrar soluções para instâncias utilizando esta formulação começa por gerar todos os ciclos que possíveis no grafo que representa o conjunto de pares. A seguir gera-se soluções admissíveis do problema, ou seja, conjuntos de ciclos disjuntos. A solução que melhor satisfaz o objectivo proposto, para a qual a função objetivo tomar o valor mais alto, é a solução ótima.

Esta formulação revelou-se a mais eficaz [1] para a resolução de instâncias de KEP com características semelhantes às usadas neste trabalho. Permite elaborar um programa menos pesado em termos de número de variáveis e restrições, reduzindo o tempo de resolução para os testes computacionais, em comparação com outras formulações.

2.4.4 Outras Formulações

Existem outras formulações abordadas em [1], chamadas formulações compactas. Destas, destaca-se Formulação de Atribuição de Arcos, semelhante à Formulação de Arcos, que emprega variáveis binárias x_{ij} e y_{ij}^l . As variáveis x_{ij} , à semelhança da Formulação de Arcos, representam os arcos do grafo $G(V,A)$, e o seu valor indica se o arco (i,j) foi selecionado para a solução, ou seja, se o paciente do par j recebe um rim do dador do par i . As variáveis y_{ij}^l indicam com o seu valor se o arco (i,j) pertence ao ciclo $l \in C(k)$.

Repare-se que na formulação de arcos o número de restrições cresce exponencialmente com o aumento de k . Na formulação de ciclos é o número de variáveis que cresce exponencialmente com k , tendo poucas restrições. Assim, a formulação de atribuição de arcos é superior quando k é elevado [1]. Para as instâncias que serão consideradas neste trabalho, com k relativamente pequeno, de acordo com as práticas de transplante correntes, a formulação de ciclos revela-se superior, quando resolvida por algoritmos comerciais de Programação Inteira.

3 Conjugar KEP com Dessensibilização

3.1. Métodos em estudo

Neste trabalho propõe-se um novo método que conjugua a aplicação da dessensibilização em paralelo com o KEP. Pretende-se compará-lo com outros dois métodos que também utilizam tanto o KEP como a dessensibilização conjugando-os de maneiras diferentes. Alguns destes métodos já tinham sido abordados na literatura, em particular em [2].

Os três métodos em estudo são os seguintes:

1. Dessensibilizações antes de KEP (Des -> KEP)

Há pacientes no conjunto de pares que são elegíveis para, após serem dessensibilizados, receberem um transplante do seu dador associado (transplante dentro do par). Alguns dos nodos que representam esses pares paciente-dador são selecionados, os pacientes desses nodos são dessensibilizados e, após a realização do transplante, esses nodos são retirados do grupo. Os restantes nodos, que não foram selecionados para a dessensibilização e transplante dentro do par, participam no KEP.

Há vários critérios diferentes que podem ser utilizados para selecionar quais são os pacientes a serem dessensibilizados. Uma possibilidade é dessensibilizar todos os pacientes que são elegíveis, ou apenas uma fração destes. Outra possibilidade é selecionar apenas os pacientes que sejam elegíveis e tenham PRA elevado.

2. KEP seguido de Dessensibilizações (KEP -> DES)

Este método é proposto no artigo [2]. Todo o conjunto de pares participa no KEP e os nodos que são selecionados para algum ciclo recebem um transplante e são retirados do grupo. De entre os restantes seleciona-se os nodos cujos pacientes são elegíveis para receberem um transplante do seu dador associado, após a dessensibilização.

Também aqui é possível empregar vários critérios para a seleção dos pacientes a dessensibilizar.

3. KEP e Dessensibilização (KEPdes)

Todo o conjunto de pares participa no KEP, no entanto existe a possibilidade de dessensibilizar alguns pacientes, aumentando o número de dadores compatíveis com o paciente dessensibilizado.

Isso por sua vez permite haver ciclos que originalmente não eram possíveis. Assume-se que o número de dessensibilizações é limitado e procura-se soluções que empreguem o menor número de dessensibilizações.

O novo método proposto permitirá a obtenção de soluções pelo menos tão boas quanto os dois métodos anteriores, pois soluções dos métodos 1 e 2 são também possíveis soluções do método 3. Mais especificamente, a melhor solução do método 1 e a melhor solução do método 2 são, para o mesmo conjunto de pares, também solução do método proposto. Como tal, tomando os conjuntos-solução dos dois primeiros métodos – os conjuntos que contêm todas as soluções admissíveis de cada um dos métodos – pode-se dizer que esses conjuntos estão contidos no conjunto-solução do novo método.

3.2. Hipóteses

Este estudo tem como objetivo comparar várias alternativas de combinar a dessensibilização com o KEP, tendo sido consideradas as seguintes hipóteses simplificadoras. Apesar de em [2] ser afirmado que para alguns pacientes existe a possibilidade de, após a dessensibilização, poder proceder-se ao transplante apesar de o paciente e o dador serem ABO incompatíveis, neste trabalho considera-se que um transplante pode-se realizar apenas entre um dador e um paciente ABO compatíveis. Como tal, também a seleção de pacientes para transplante dentro do par (nos métodos 2 e 3) limita-se aos pacientes de pares que são ABO compatíveis. Apesar de não ser realizado neste estudo, seria possível incluir nos modelos a possibilidade de dessensibilização ABO.

Também em [2] é referido que há pacientes que são mais difíceis de dessensibilizar, como tal, para esses pacientes, favorece-se a outras soluções que não a dessensibilização, no entanto, neste estudo admite-se que todos os pacientes têm as mesmas hipóteses de serem dessensibilizados e todas as dessensibilizações têm sucesso, o que não corresponde inteiramente à realidade. No entanto, como esta mesma hipótese é aplicada a todos os métodos usados, eles serão comparados na mesma base.

No primeiro método far-se-á uma divisão para estudar o efeito de dois critérios distintos na seleção dos pacientes a serem dessensibilizados. Numa das vertentes serão dessensibilizados todos os pacientes ABO compatíveis com os seus dadores associados. Na outra, serão dessensibilizados apenas os pacientes elegíveis que tenham PRA elevado.

No segundo método, dado o número reduzido de pacientes elegíveis entre os que não foram seleccionados para o KEP, na fase Des. todos os pacientes ABO compatíveis com os seus dadores serão dessensibilizados.

3.3. Formulação do modelo proposto

O modelo proposto, que considera o KEP e a dessensibilização em conjunto, é formulado usando uma adaptação da Formulação de Ciclos que contempla as dessensibilizações, fazendo uma distinção entre o conjunto de todos os ciclos e um subconjunto dele: os ciclos que contém arcos (i,j) que existem apenas se o nodo recetor j for dessensibilizado. Foram considerados apenas pares incompatíveis.

O conjunto de pares é representada por um grafo orientado $G(V,A)$ em que $V = \{1, \dots, |V|\}$ é o conjunto dos nodos (pares paciente-dador), e $A \subseteq \{(i,j): i,j \in V\}$ é o conjunto de arcos tais que o dador do par i é compatível com o paciente do par j , seja j dessensibilizado ou não.

Seja AD um subconjunto de A tal que $AD = \{(i,j): i,j \in V \text{ e o paciente } j \text{ foi dessensibilizado e o dador } i \text{ pode doar a } j \text{ apenas caso } j \text{ seja dessensibilizado}\}$, e $C(k)$, o conjunto de todos os ciclos com, no máximo, k arcos que são possíveis no grafo G . Pode considerar-se também um limite, g , para o número de dessensibilizações.

Define-se uma variável z_c para cada ciclo $c \in C(k)$:

$$z_c = \begin{cases} 1 & \text{se o ciclo } c \text{ for seleccionado} \\ 0 & \text{c. c.} \end{cases}$$

e uma variável y_i para cada nodo $i \in V$:

$$y_i = \begin{cases} 1 & \text{se o paciente correspondente ao nodo } i \text{ for dessensibilizado} \\ 0 & \text{c. c.} \end{cases}$$

Estas são variáveis de decisão, cujos valores geram soluções e permitem seleccionar a solução ótima. As variáveis z_c seleccionam, de entre todos os ciclos possíveis no grafo, aqueles que permitem satisfazer o objectivo proposto. As variáveis y_i assinalam quais são os pacientes que serão dessensibilizados.

Seja $V(c) \in V$ o conjunto de nodos que pertencem ao ciclo c . Assim, $\dim(V(c))$ é o número de nodos, ou o comprimento, do ciclo c . Seja também $V_{PRA}(c) \in V$ o conjunto de nodos que

pertencem ao ciclo c e tenham pacientes de PRA elevado. Sendo assim $\dim(V_{PRA}(c))$ é o número de nodos de PRA elevado que pertencem ao ciclo c .

As restrições do novo modelo são:

$$\sum_{c:i \in V(c)} z_c \leq 1 \quad \forall i \in V$$

$$\sum_{i \in V} y_i \leq g$$

$$\sum_{\substack{c:i \in V(c) \\ (l,i) \in AD}} z_c \leq y_i, \quad \forall l \in V \quad \forall i \in V$$

$$z_c \in \{0,1\} \quad \forall c \in C$$

$$y_i \in \{0,1\} \quad \forall i \in V$$

A primeira restrição assegura que cada nodo só pode estar presente no máximo num ciclo (cada paciente pode receber no máximo um rim e cada dador pode doar no máximo uma vez).

A segunda restrição limita o número de dessensibilizações.

A terceira restrição garante que ciclos que contém arcos que dependem da dessensibilização do nodo recetor apenas existem se esse nodo for efetivamente dessensibilizado.

Consideram-se três objetivos distintos, e à partida incompatíveis, que se quer ver satisfeitos. Em primeiro lugar quer-se maximizar o número de transplantes feitos – este é o objetivo principal. Em segundo lugar quer-se obter o maior número de transplantes para pacientes mais difíceis de emparelhar – que tenham PRA elevado. Finalmente, é desejável minimizar o número de dessensibilizações feitas para evitar custos supérfluos e porque neste modelo, ao contrário dos dois modelos apresentados anteriormente, o interesse reside não só em dessensibilizar todos os pacientes elegíveis, como também fazê-lo com o número mínimo de dessensibilizações de modo a obter-se uma solução ótima.

O primeiro destes objetivos pode ser representado como:

$$\text{Maximizar} = \sum_c z_c * \dim(V(c))$$

Como se considera que os pesos das arcos w_{ij} são unitários, a componente $w_c = \sum_{(i,j) \in c} w_{ij}$ da função objectivo é substituída por $\dim(V(c))$, que é o comprimento (ou número de arcos) do ciclo c . Esta função objectivo soma os comprimentos dos ciclos que são escolhidos (tais que $z_c = 1$), e

assim obtém o número de nodos selecionados na solução. Por outras palavras, obtém o número de transplantes realizados, que procura maximizar.

O segundo objectivo pode ter a seguinte forma:

$$\text{Maximizar} = \sum_c z_c * \dim(V_{PRA}(c))$$

Esta função soma o número de nodos de PRA elevado para cada ciclo c que é selecionado (tal que $z_c = 1$), obtendo o número total de nodos de PRA elevado que são selecionados para transplante. Como tal, maximiza o número de transplantes de PRA elevado.

Segue-se uma representação do terceiro objectivo:

$$\text{Minimizar} = \sum_{i \in V} y_i$$

Com esta soma obtém-se o número de nodos (pacientes) que foram dessensibilizados. Procura-se minimizar esse número de modo a evitar realizar mais dessensibilizações do que é necessário.

Como há vários objetivos com importância decrescente, trata-se de otimização hierárquica. A hierarquia entre os objetivos é:

1. Maximizar o número de transplantes
2. Maximizar o número de transplantes de pacientes com PRA elevado
3. Minimizar o número de dessensibilizações realizadas.

Para se conciliar os três objetivos, a função objectivo será composta por três parcelas, tal que cada uma represente um dos objetivos. A hierarquia entre os objetivos é implementada recorrendo a pesos, que são multiplicados pela segunda e terceira parcelas, sendo que o peso da primeira parcela é 1. Os pesos, ε_1 e ε_2 , seguem a seguinte desigualdade $1 \gg \varepsilon_1 \gg \varepsilon_2$. Mais precisamente quer-se que o total da segunda parcela multiplicado por ε_1 seja inferior a uma unidade da primeira parcela. Analogamente, o total da terceira parcela multiplicado por ε_2 deve ser inferior a uma unidade da segunda parcela. Isso evita a interferência entre as parcelas. A primeira parcela dita o valor ótimo da função objectivo, maximizando o número de transplantes realizado, enquanto a parcela seguinte permite selecionar, entre soluções equivalentes (que tenham o mesmo valor ótimo da primeira parcela), aquelas que maximizam o número de transplantes de pacientes com PRA elevado. Finalmente, a terceira parcela seleciona entre essas soluções aquela que permite satisfazer os dois objetivos anteriores empregando o menor número de dessensibilizações.

Para se poder conciliar dois objetivos a maximizar e um que se quer minimizar na mesma função objectivo, a terceira parcela deve ser precedida por um sinal $-$, pois maximizar o simétrico corresponde a minimizar. Isso permite juntar as três parcelas numa única função que se procura maximizar.

O novo modelo fica então como:

$$\text{Maximizar} = \sum_c z_c * \dim(V(c)) + \varepsilon_1 * \sum_c z_c * \dim(V_{PRA}(c)) - \varepsilon_2 * \sum_{i \in V} y_i$$

$$\text{Sujeito a } \sum_{c: i \in V(c)} z_c \leq 1 \quad \forall i \in V$$

$$\sum_{i \in V} y_i \leq g$$

$$\sum_{\substack{c: i \in V(c) \\ (l, i) \in AD}} z_c \leq y_i, \forall l \in V \quad \forall i \in V$$

$$z_c \in \{0,1\} \quad \forall c \in C$$

$$y_i \in \{0,1\} \quad \forall i \in V$$

Esta formulação, uma adaptação da Formulação de Ciclos, é a única considerada neste trabalho pois considera-se que é a mais adequada para a resolução deste tipo de problemas. Para valores de k pequenos, tais como os utilizados neste estudo, a Formulação de Ciclos não se torna a em termos do número de variáveis e restrições, permitindo uma resolução computacional eficaz.

3.4. Exemplo dos 4 métodos com uma instância de dimensão 10

Este exemplo com uma instância de dimensão 10 serve para ilustrar as diferenças entre os quatro métodos e as diferentes soluções a que eles chegam. A Figura 7 mostra o grafo orientado que representa esse conjunto de pares. Os nodos que representam pares cujo paciente tem PRA elevado estão representados com um preenchimento azul. Os arcos (setas) a preto representam as compatibilidades que existem entre os pares caso nenhum paciente seja dessensibilizado. Os arcos a vermelho representam compatibilidades que existem apenas se o paciente do nodo de chegada do arco (onde acaba a seta) for dessensibilizado.

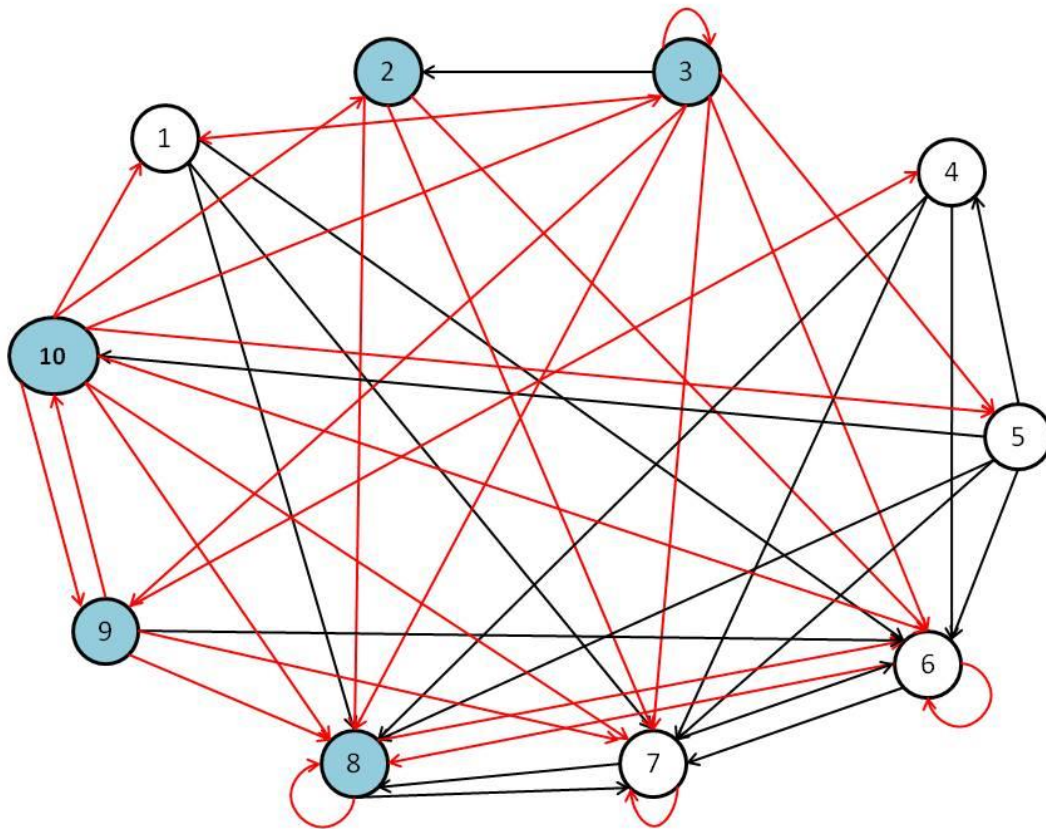


Figura 7: Grafo que representa o conjunto de pares da instância de dimensão 10 do exemplo. Os nodos preenchidos a azul representam pares cujos pacientes têm PRA elevado. Os arcos a preto representam as compatibilidades sem haver dessensibilização. Os arcos a vermelho representam as compatibilidades após a dessensibilização do nodo onde o arco entra. Os nodos que têm um arco para eles mesmos são aqueles em que pode ter lugar um transplante entre o paciente e o dador do mesmo par.

Há 4 nodos em que pode dar-se o transplante entre paciente e dador do mesmo par, caso o paciente seja dessensibilizado: são os nodos 3, 6, 7 e 8.

Nas figuras a seguir são apresentadas as soluções que os quatro métodos obtiveram para a mesma instância. Os nodos dessensibilizados estão representados com um contorno verde e os ciclos são representados com arcos laranja. Na Figura 8 pode observar-se que o método Des. -> KEP optou por dessensibilizar os 4 pacientes elegíveis para um transplante dentro do par. Na fase KEP não foi possível gerar mais nenhum transplante.

A solução do método Des. -> KEP resulta em 4 transplantes, 2 deles de PRA elevado, com 4 dessensibilizações

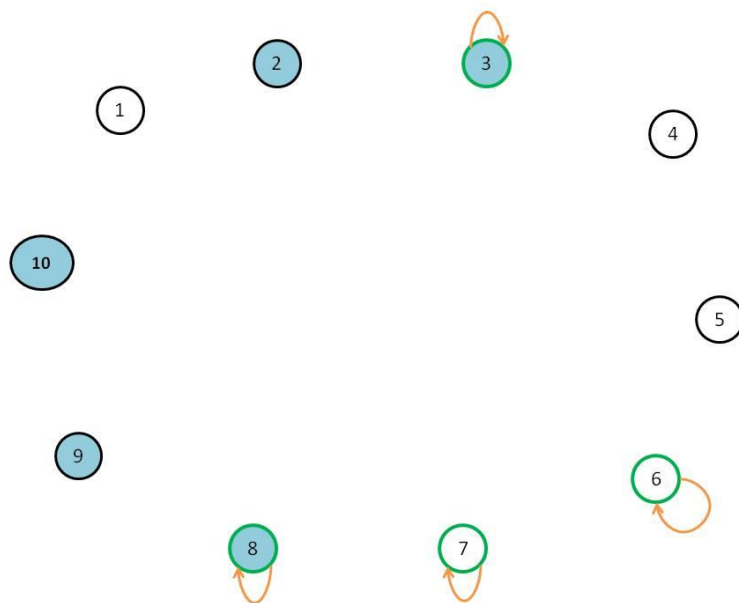


Figura 8: Solução obtida pelo método Des. + KEP.

Na Figura 9 está representada a solução do método Des. PRA -> KEP. OS pacientes dessensibilizados pertencem aos pares 3 e 8, visto que têm PRA elevado. Na fase KEP obteve-se mais 2 transplantes através de um ciclo de comprimento 2 entre os pares 6 e 7. Este método obteve 4 transplantes, 2 deles de pacientes com PRA elevado, efetuando 2 dessensibilizações.

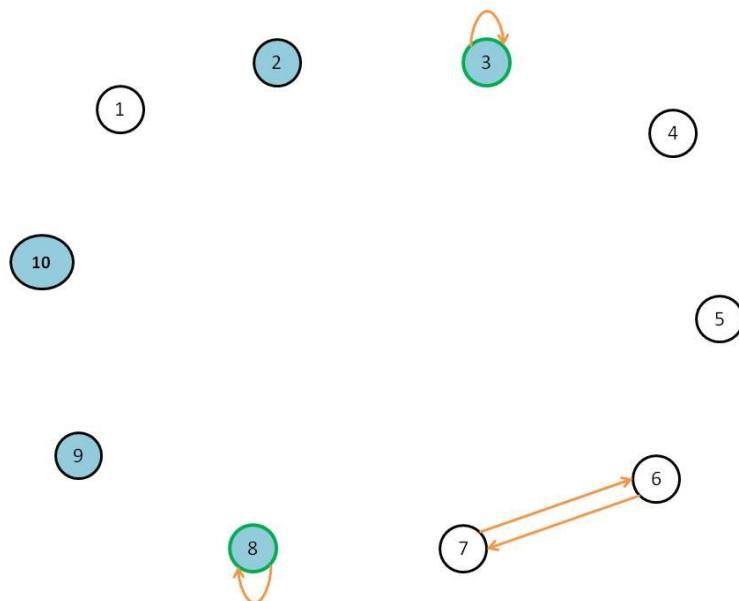


Figura 9: Solução obtida pelo método Des. PRA + KEP.

A solução obtida pelo método KEP -> Des. está ilustrada na Figura 10. A fase KEP resultou num ciclo com 2 arcos, entre os pares 8 e 7. A fase Des. resultou em mais 2 transplantes. No total, no método KEP -> Des. obteve-se 4 transplantes, 2 deles de PRA alto, recorrendo a 2 dessensibilizações.

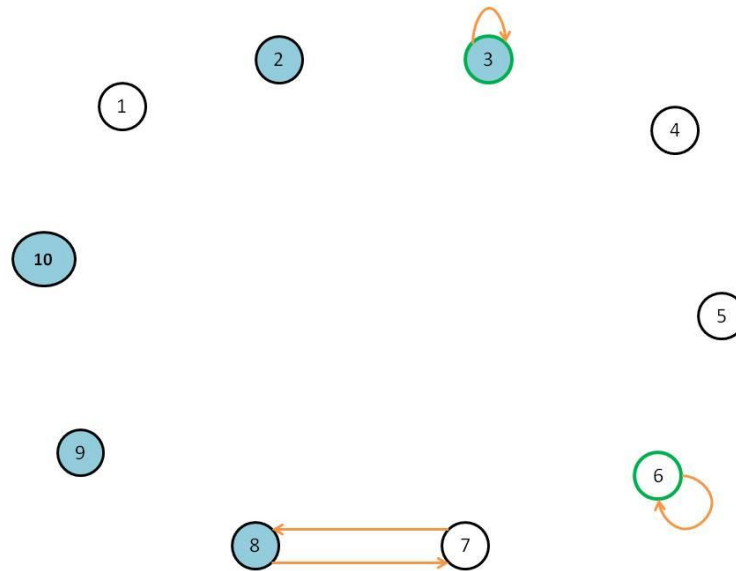


Figura 10: Solução obtida pelo método KEP + Des.

A Figura 11 ilustra a solução obtida na simulação com o método Des. + KEP. Há três dessensibilizações que são feitas, nos nós 5, 6 e 10. O KEP resulta em 2 ciclos: as dessensibilizações dos pacientes dos pares 5 e 10 permitem obter-se um ciclo de 3 arcos, entre os pares 10, 3 e 5, e há um ciclo de comprimento 2 entre os pares 7 e 8. O nó 6, após a dessensibilização, resulta num transplante dentro do par.

A solução do método Des. + KEP recorre a 3 dessensibilizações e resulta em 5 transplantes, 3 dos quais de PRA elevado. Como tal, é o método que, para esta instância, permitiu obter mais transplantes e, em particular, mais transplantes para pacientes mais sensibilizados. No entanto, foram os métodos Des. PRA -> KEP e KEP -> Des. que efetuaram o menor número de dessensibilizações.

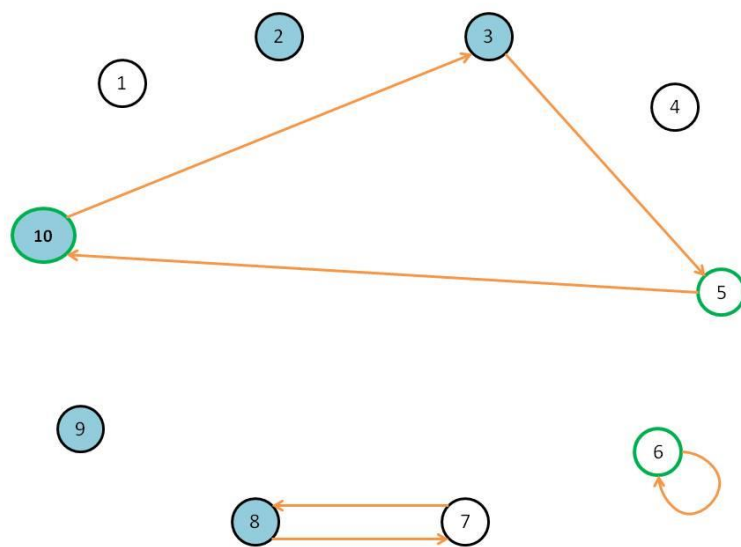


Figura 11: Solução obtida pelo método KEPdes.

4 Testes Computacionais

Os testes computacionais visam comparar os três métodos em estudo: Dessensibilizações seguidas de KEP, KEP seguido de dessensibilizações e KEP em conjunto com Dessensibilizações. Também pretende-se analisar o efeito de dois critérios distintos na seleção de pacientes a dessensibilizar no método Des. -> KEP. Como tal, os testes serão realizados com quatro métodos, assumindo as hipóteses referidas no capítulo anterior. Seguem-se as suas descrições:

1. Dessensibilizações antes de KEP (Des -> KEP)

1.1. Todos os pacientes elegíveis são dessensibilizados

Os pacientes que são ABO compatíveis com os doadores do seu par são dessensibilizados e realiza-se um transplante dentro do par. Esses pares são retirados do grupo e os restantes nodos participam no KEP.

1.2. Apenas os pacientes elegíveis com PRA elevado são dessensibilizados

São dessensibilizados os pacientes de PRA elevado que são ABO compatíveis com os seus doadores associados. Esses pares são retirados do grupo, após o transplante dentro do par, e os restantes nodos participam no KEP.

2. KEP seguido de Dessensibilizações (KEP -> DES)

Todos os pares participam no KEP e os nodos que são selecionados para algum ciclo são retirados do grupo. Todos os pacientes que não tenham sido emparelhados na fase anterior, e que sejam ABO compatíveis com os doadores do seu par, são dessensibilizados.

3. KEP e Dessensibilização (KEPdes)

Todo o conjunto de pares participa no KEP, sendo possível dessensibilizar alguns pacientes, de modo a aumentar o número de doadores compatíveis com o paciente dessensibilizado e, assim, aumentando o número de ciclos possíveis. Assume-se que o número de dessensibilizações é limitado e procura-se soluções que empreguem o menor número de dessensibilizações.

As instâncias utilizadas nos testes foram geradas utilizando um simulador de Saidman [8] adaptado de modo a refletir bem algumas características da população de uma lista de espera em Portugal. Foram usados dados do Instituto Português do Sangue [fonte:IPS via darvida.pt] para a distribuição

dos grupos sanguíneos em Portugal e retirou-se do artigo [4] a distribuição de PRA na Holanda. O número de nodos de PRA elevado é conhecido para cada instância.

Os testes foram feitos com 10 instâncias de dimensão 25, 10 instâncias de dimensão 50 e 10 de dimensão 100 sendo que adicionalmente foi analisado o efeito de considerar ciclos com, no máximo, 3 ou 4 arcos para as instâncias de dimensão 25 e 50. Para as instâncias de dimensão 100 o número máximo de arcos dos ciclos considerados foi 3. A Tabela 3 apresenta um resumo das dimensões das instâncias e dos ciclos considerados.

Tabela 2: Valores de n e k considerados

n\k	3	4
25	✓	✓
50	✓	✓
100	✓	

Para o estudo considerou-se apenas pares paciente-dador incompatíveis, com o objectivo de comparar quatro maneiras distintas de aliar a dessensibilização ao KEP. Comparou-se os resultados para cada método quanto ao número de transplantes, em valor absoluto e como percentagem do número total de pacientes, e o número de transplantes de PRA elevado, em valor absoluto e como percentagem do número total de nodos de PRA elevado. Além disso foi contabilizado o número de dessensibilizações para cada método, assim como o tempo que os testes demoraram.

Para dois primeiros métodos, como o KEP e as dessensibilizações aconteciam em fases separadas, contabilizou-se o número de transplantes e o número de transplantes de pacientes com PRA elevado para cada fase, e o total das duas fases. No terceiro método apenas figuram os totais, visto que esse método aplica o KEP e as dessensibilizações simultaneamente.

De modo a estudar o efeito de diferentes políticas de selecção dos pacientes que seriam dessensibilizados, optou-se por desdobrar o primeiro método. Assim, na primeira variante do primeiro método qualquer paciente do conjunto de pares inicial que pudesse, após a dessensibilização, fazer o transplante dentro do par (entre o dador e o paciente do mesmo par) seria dessensibilizado. Na segunda variante seriam dessensibilizados os pacientes nas mesmas condições da primeira variante que, para além de serem ABO compatíveis com o seu dador, tivessem PRA elevado. No segundo método, qualquer par que não tiver sido incluído em algum ciclo na fase KEP e que, após a dessensibilização, pudesse fazer o transplante dentro do par, seria dessensibilizado.

Para poder haver termo de comparação, as dessensibilizações no terceiro método eram limitadas pelo número de dessensibilizações feitas na primeira variante do primeiro método.

Os quatro métodos foram descritos usando a linguagem Mosel. Todos os programas têm como base a formulação do método proposto, sendo que cada programa está adaptado para traduzir as características do método que está a representar. Os testes computacionais foram feitos no programa Xpress-IVE. Os outputs das simulações incluem os valores que se pretende comparar nos vários métodos: número de transplantes, número de transplantes de pacientes com PRA elevado, número de dessensibilizações feitas e tempo decorrido na simulação.

As simulações para as instâncias de dimensão 25 e 50, tanto para $k = 3$ como $k = 4$, foram feitas num computador com um CPU Intel Centrino de 1.83 GHz e 2 Gb de RAM. As simulações para as instâncias de dimensão 100 foram feitas num computador com um CPU Intel Core Duo de 2,98GHz e 4Gb de RAM.

5 Resultados e discussão

Neste capítulo serão consideradas as médias dos resultados das 10 instâncias de cada tipo ($n=25$ $k=3$, $n=25$ $k=4$, $n=50$ $k=3$, $n=50$ $k=4$ e $n=100$ $k=3$). Os resultados para as instâncias individuais podem ser consultados no Anexo 1.

Como se pode comprovar pela Tabela 3, para todos os tipos de instâncias o método da aplicação simultânea do KEP e da dessensibilização (Des. + KEP) teve a melhor taxa de transplantação dos pacientes do conjunto de pares, tendo resultados superiores em 2 a 5 pontos percentuais ao método do KEP seguido de dessensibilizações (KEP → Des.), superiores em 8 a 10 pontos percentuais ao método das dessensibilizações dos pacientes com PRA elevado seguidas do KEP, e superiores em 15 a 18 pontos percentuais ao método que consiste em dessensibilizações seguidas do KEP (Des. → KEP).

Tabela 3: Médias das percentagens de pacientes transplantados nos quatro métodos por tipo de instância (tamanho do conjunto de pares e tamanho máximo dos ciclos).

	n=25 k=3	n=25 k=4	n=50 k=3	n=50 k=4	n=100 k=3
Des → KEP	34.4%	34.4%	44.2%	44.2%	44.6%
Des PRA → KEP	39.6%	39.6%	52.6%	53.6%	
KEP → Des	44.4%	44.8%	58.2%	59.6%	61.0%
Des + KEP	49.6%	49.6%	62.4%	62.4%	63.4%

É de notar que os resultados nos quatro métodos melhoram significativamente com o aumento do tamanho do conjunto de pares. Por outro lado, o aumento do k , tamanho máximo dos ciclos considerados, nem sempre corresponde a uma maior taxa de transplantes.

Na Tabela 4 pode ver-se que em termos da percentagem de pacientes de PRA elevado, para quem é mais difícil de encontrar um dador compatível, novamente o método (Des. + KEP) apresenta os melhores resultados, tendo obtido mais 23 a 27 pontos percentuais de taxa de transplantação do que o método Des. → KEP, mais 13 a 24 pontos percentuais do que o método Des. PRA → KEP, e mais 12 a 23 pontos percentuais do que o método KEP → Des., tendo resultados consistentemente altos (taxa acima dos 80%).

Tabela 4: Médias das percentagens de pacientes com PRA elevado que foram transplantados em cada método por tipo de instância (tamanho do conjunto de pares e tamanho máximo dos ciclos).

	n=25 k=3	n=25 k=4	n=50 k=3	n=50 k=4	n=100 k=3
Des -> KEP	55.4%	55.4%	63.9%	64.5%	73.5%
Des PRA -> KEP	58.2%	58.2%	72.1%	75.2%	
KEP -> Des	59.9%	59.1%	72.2%	75.8%	84.8%
Des + KEP	82.8%	82.8%	91.9%	91.9%	96.8%

Novamente, as taxas de transplantação de pacientes de PRA elevado nos quatro métodos aumentam com o aumento do tamanho do conjunto de pares, no entanto o aumento do k para o mesmo tamanho do grupo não se traduz necessariamente num aumento da taxa de transplantes.

O método KEP -> Des., para as instâncias de dimensão 25, obteve um resultado melhor em termos de taxa de transplantação global com o aumento do k, como pode ser comprovado na Tabela 3, porém, a taxa de transplantação de pacientes de PRA elevado diminuiu (ver Tabela4). Isso acontece porque a função objectivo utilizada maximiza em primeiro lugar o número global de transplantes e, neste caso, “sacrificou” transplantes de PRA alto a favor de mais transplantes no total.

A dessensibilização é um tratamento ainda pouco difundido e que acarreta custos para o Sistema Nacional de Saúde. É possível que, quando a sua aplicação for mais difundida, haja limites para o número de dessensibilizações que possam ser feitas. Seria, portanto, útil saber se os métodos em estudo implicam que seja feito um número elevado de dessensibilizações. A Tabela 5 resume as taxas de dessensibilização como percentagem do número de pacientes do conjunto de pares.

Tabela 5: Médias das percentagens de pacientes dessensibilizados nos quatro métodos por tipo de instância (tamanho do conjunto de pares e tamanho máximo dos ciclos).

% de dessensibilizações	n=25 k=3	n=25 k=4	n=50 k=3	n=50 k=4	n=100 k=3
Des -> KEP	31.2%	31.2%	34.6%	34.6%	35.6%
Des PRA -> KEP	18.4%	18.4%	20.2%	20.2%	
KEP -> Des	8.8%	6.8%	4.4%	2.8%	1.5%
Des + KEP	18.4%	16.8%	10.8%	9.0%	6.3%

O método Des. + KEP resulta numa taxa de dessensibilizações superior ao método KEP -> Des., inferior ao método Des. -> KEP e inferior ou igual ao método Des. PRA -> KEP. O aumento da dimensão do conjunto de pares reduz significativamente a percentagem de pacientes que é necessário dessensibilizar de modo a maximizar o número de transplantes realizados nos métodos KEP -> Des. e Des. + KEP, ao contrário dos métodos que têm uma primeira fase de dessensibilizações, para os quais a percentagem de dessensibilizações feitas aumenta ligeiramente com o aumento do n. Repare-se que neste caso o aumento do k, a dimensão máxima dos ciclos considerados, também reduz o número de dessensibilizações a que é necessário recorrer.

A Tabela 6 ilustra as médias dos tempos que duram as simulações, para cada tipo de instância. Note-se há pouca diferença entre os métodos para o mesmo tipo de instância, mas o tempo aumenta bastante como aumento da dimensão do conjunto de pares e um aumento drástico quando se aumenta o k. Isto é causado pela construção do modelo, que gera todos os ciclos possíveis com, no máximo, k arcos. Como tal, aumentar o k aumenta significativamente a considerar. Esta também é a razão pela qual não se considerou instâncias com $n = 100$ e $k = 4$ – a duração da simulação seria incomportável.

Tabela 6: Médias dos tempos de simulação (em segundos) para os quatro métodos por tipo de instância (tamanho do conjunto de pares e tamanho máximo dos ciclos).

	n=25 k=3	n=25 k=4	n=50 k=3	n=50 k=4	n=100 k=3
Des -> KEP	0.3993	21.6692	39.4381	21049.38	1549.5526
Des PRA -> KEP	0.5569	20.7721	39.875	20830.6	
KEP -> Des	0.4107	20.9895	39.3666	21515.54	1537.8801
Des + KEP	0.7378	22.5124	45.5301	21235.9	1562.2188

As Tabelas 7 e 8 apresentam todos os campos considerados nos testes para os vários parâmetros das instâncias. Nela são apresentados os dados referentes aos métodos de duas fases, Des. -> KEP e KEP -> Des., com as duas fases em separado, juntamente com os respetivos totais.

Tabela 7: Valores absolutos e médias para todas as fases dos métodos Des. -> KEP e Des. PRA -> KEP por tipo de instância (dimensão do conjunto de pares e tamanho máximo dos ciclos)

Des -> KEP								Des PRA -> KEP					
		Transplantes na fase Des	T.s PRA alto: fase Des	Transplantes na fase KEP	T. PRA alto: fase KEP	Total Transplantes	Total T. PRA alto	Nº de Des	T. PRA alto: fase Des	Transplantes na fase KEP	T. PRA alto: fase KEP	Total Transplantes	Total T. PRA alto
n=25 k=3	VA	7.8	4.6	0.8	0.1	8.6	4.7	4.6	4.6	5.3	0.3	9.9	4.9
	%	31.2	54.2	3.2	1.3	34.4	55.4	18.4	54.2	21.2	4.0	39.6	58.2
n=25 k=4	VA	7.8	4.6	0.8	0.1	8.6	4.7	4.6	4.6	5.3	0.3	9.9	4.9
	%	31.2	54.2	3.2	1.3	34.4	55.4	18.4	54.2	21.2	4.0	39.6	58.2
n=50 k=3	VA	17.3	10.1	4.8	0.2	22.1	10.3	10.1	10.1	16.2	1.4	26.3	11.5
	%	34.6	62.5	9.6	1.3	44.2	63.9	20.2	62.5	32.4	9.6	52.6	72.1
n=50 k=4	VA	17.3	10.1	4.8	0.3	22.1	10.4	10.1	10.1	16.7	1.9	26.8	12
	%	34.6	62.5	9.6	2.0	44.2	64.5	20.2	62.5	33.4	12.6	53.6	75.2
n=100 k=3	VA	35.6	21.6	9	0.9	44.6	22.5						
	%	35.6	70.6	9.0	2.9	44.6	73.5						

Tabela 8: Valores absolutos e médias para todas as fases dos métodos KEP -> Des. e Des. + KEP por tipo de instância (dimensão do conjunto de pares e tamanho máximo dos ciclos)

KEP -> Des								Des + KEP		
		Transplantes na fase KEP	T. PRA alto: fase KEP	Transplantes na fase Des	T. PRA alto: fase Des	Total Transplantes	Total T. PRA alto	Nº de Des	Transplantes	T. PRA alto
n=25 k=3	VA	8.9	3.3	2.2	1.8	11.1	5.1	4.6	12.4	6.8
	%	35.6	39.1	8.8	20.7	44.4	59.9	18.4	49.6	82.8
n=25 k=4	VA	9.5	3.5	1.7	1.5	11.2	5	4.2	12.4	6.8
	%	38.0	41.2	6.8	18.0	44.8	59.1	16.8	49.6	82.8
n=50 k=3	VA	26.9	9.3	2.2	2.2	29.1	11.5	5.4	31.2	14.7
	%	53.8	58.9	4.4	13.3	58.2	72.2	10.8	62.4	91.9
n=50 k=4	VA	28.4	10.7	1.4	1.4	29.8	12.1	4.5	31.2	14.7
	%	56.8	67.1	2.8	8.7	59.6	75.8	9.0	62.4	91.9
n=100 k=3	VA	59.5	24.4	1.5	1.5	61	25.9	6.3	63.4	29.6
	%	59.5	80.2	1.5	4.6	61.0	84.8	6.3	63.4	96.8

Nos métodos compostos por duas fases, Des. -> KEP e KEP -> Des., chama-se a atenção ao facto da segunda fase, em ambos os casos, resultar num número mais reduzido de transplantes, tanto geral como de pacientes de PRA alto. No caso do primeiro método isso é justificado pelo facto de que a

primeira fase de retira do grupo todos os pares paciente-dador que são compatíveis em termos de grupo sanguíneo. Como tal, o grupo resultante tem uma composição de pacientes e dadores mais difícil para o KEP otimizar. Para o método KEP -> Des. a justificação é semelhante – a primeira fase retira do grupo a maior parte dos pares em que o paciente e dador têm grupos sanguíneos compatíveis. Assim, na fase das dessensibilizações, há poucos pares que são elegíveis.

6 Conclusão

A aplicação conjunta do KEP e da dessensibilização representa uma esperança para pacientes com doenças graves de rins cuja única esperança de melhoria da qualidade de vida é o transplante. Em particular, os pacientes com PRA elevado, que têm mais dificuldade em encontrar um dador compatível, beneficiam mais com o método pois ele dá-lhes boas hipóteses de conseguirem um transplante.

O estudo com dados gerados deu resultados promissores – a conjunção da dessensibilização e do KEP em simultâneo é o método que nos testes deu os melhores resultados, tanto em termos do número de transplantes como da percentagem dos nodos de PRA elevado transplantados.

Os testes revelaram que quando a dimensão do conjunto de pares aumenta, também aumenta a taxa de transplante conseguida. O aumento da dimensão dos ciclos considerados revelou ser mais benéfica em termos do número de dessensibilizações feitas, reduzindo-o, pois quanto à taxa de transplante o benefício é muito reduzido. Quanto à taxa de transplante de pacientes de PRA elevado, o resultado do aumento do k é muito variável.

Em termos de custo, a percentagem dos pacientes do grupo cuja dessensibilização é necessária para o melhor emparelhamento diminui e o número médio desses pacientes em valor absoluto aumenta muito pouco (de 4 para 6) com o aumento da dimensão do conjunto de pares e com o aumento da dimensão máxima dos ciclos. Como tal, o custo total das dessensibilizações é controlável.

Mais estudos deverão ser feitos para averiguar qual é a dimensão do conjunto de pares e tamanho máximo de ciclos mais adequada à realidade Portuguesa. Seria também interessante estudar o efeito da inclusão das variantes do KEP: pares compatíveis e cadeias e NDD's.

O próximo passo deverá também passar pela inclusão da componente dinâmica do conjunto de pares nas simulações, de modo a contemplar mais variáveis que influenciam o sucesso das soluções do KEP na vida real. Um modelo a desenvolver no futuro deve, por exemplo, considerar a possibilidade de uma dessensibilização falhar. Incorporar a componente dinâmica pode passar por modelos de programação estocástica que, no entanto, são muito mais pesados do que modelos determinísticos.

Referências

1. Miguel Constantino, Xenia Klimentova, Ana Viana, Abdur Rais. New insights on integer-programming models for the kidney exchange problem. *European Journal of Operational Research* 2013; 231: 57-68
2. R. A. Montgomery. Renal Transplantation Across HLA and ABO Antibody Barriers: Integrating Paired Donation into Desensitization Protocols. *American Journal of Transplantation* 2010; 10: 449-457
3. Ashley A. Vo, Jeffrey Petroszino, et al. Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab. *Transplantation* 2013; 95: 852-858
4. K. Glorie. Estimating the probability of positive crossmatch after negative virtual crossmatch, Tech. rep. Econometric Institute Research Papers 2012
5. S. E. Gentry, D. L. Segev, M. Simmerling, R. A. Montgomery. Expanding kidney paired donation through participation by compatible pairs. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 2361-2370
6. Nicolau Santos, Paolo Tubertini, Ana Viana, João Pedro Pedroso. Kidney exchange simulation and optimization 2015
7. Ross Anderson, Itai Ashlagi, et al. Kidney exchange and the alliance for paired donation: operations research changes the way kidneys are transplanted. *Interfaces* 2015 45(1):26-42
8. S.L. Saidman, A.E. Roth, T. Sönmez, U.M. Ünver, F.L. Delmonico. Increasing the opportunity of live kidney donation by matching for two- and three-way exchanges. *Transplantation* 2006 81(5):773-782
9. Anual Organ Transplantation Activity. Newsletter Transplant of the Council of Europe 2014
10. J.M. Yabu, M.J. Pando, S. Busque, M.L. Melcher. Desensitization combined with paired exchange leads to successful transplantation in highly sensitized kidney transplant recipients: strategy and report of five cases. *Transplant Proc.* 2013 45(1):82-87
11. Daniel S. Warren, Robert A. Montgomery. Incompatible kidney transplantation: lessons from a decade of desensitization and paired kidney exchange. *Immunol Res* 2010 47:257-264

Anexo 1 – Tabelas com os Resultados dos Testes

Tabela 9: Duração em segundos das simulações para os 4 métodos nas instâncias de dimensão $n = 25$ e $k = 3$.

Instância	Des -> KEP	Des PRA -> KEP	KEP -> Des	KEPdes
1	0.187	0.734	0.094	1.544
2	0.172	0.343	0.234	0.858
3	0.468	0.546	0.484	0.592
4	0.172	0.265	0.188	0.287
5	0.421	0.608	0.484	0.535
6	0.655	0.764	0.656	0.832
7	0.624	0.718	0.639	0.941
8	0.577	0.702	0.609	0.832
9	0.374	0.468	0.374	0.505
10	0.343	0.421	0.345	0.452
Média	0.3993	0.5569	0.4107	0.7378

Tabela 10: Duração em segundos das simulações para os 4 métodos nas instâncias de dimensão $n = 25$ e $k = 4$.

Instância	Des -> KEP	Des PRA -> KEP	KEP -> Des	KEPdes
1	0.109	0.187	0.109	0.202
2	1.748	1.872	1.747	1.923
3	25.069	24.118	23.98	32.255
4	2.254	2.262	2.137	2.467
5	19.695	18.299	18.596	18.904
6	43.968	42.405	42.516	42.7
7	43.871	41.601	41.114	49.155
8	48.471	48.37	49.486	48.517
9	20.063	17.173	17.561	17.455
10	11.444	11.434	12.649	11.546
Média	21.6692	20.7721	20.9895	22.5124

Tabela 11: Duração em segundos das simulações para os 4 métodos nas instâncias de dimensão $n = 50$ e $k = 3$.

Instância	Des -> KEP	Des PRA -> KEP	KEP -> Des	KEPdes
1	47.221	45.928	45.895	103.753
2	31.917	32.611	31.933	32.308
3	16.239	16.399	16.209	16.411
4	19.406	19.662	19.453	19.75
5	34.039	34.474	34.164	34.414
6	31.652	32.144	31.793	32.37
7	50.638	51.551	50.809	51.277
8	11.887	12.214	11.918	12.168
9	109.028	110.348	109.076	109.934
10	42.354	43.419	42.416	42.916
Média	39.4381	39.875	39.3666	45.5301

Tabela 12: Duração em segundos das simulações para os 4 métodos nas instâncias de dimensão $n = 50$ e $k = 4$.

Instância	Des -> KEP	Des PRA -> KEP	KEP -> Des	KEPdes
1	22507.8	22875.4	22667.2	22425.3
2	13827.8	13837.3	14223.5	13814.2
3	5769.4	5808.35	5628.54	5650.57
4	6626.38	7140.2	6642.28	6661.37
5	15062.1	15238.1	14984.4	15003.5
6	13902	14022.5	13841.8	13615.5
7	26080.4	25740.2	25723	26063.5
8	3408.14	3251.76	3368.2	3332.56
9	83098.3	80559.9	87543.7	85203.53
10	20211.5	19832.3	20532.8	20589
Média	21049.382	20830.601	21515.542	21235.903

Tabela 13: Duração em segundos das simulações para os 4 métodos nas instâncias de dimensão $n = 100$ e $k = 3$.

Instância	Des -> KEP	Des PRA -> KEP	KEP -> Des	KEPdes
1	3794.26		3742.9	3838.2
2	708.442		707.606	679.793
3	2012.32		1943.17	1994.86
4	1276.11		1222.16	1287.9
5	1064.99		1055.79	1043.46
6	1027.4		1117.68	1082.45
7	1995.26		1872.41	1957.04
8	991.688		1007.46	1014.64
9	936.126		987.145	971.185
10	1688.93		1722.48	1752.66
Média	1549.5526		1537.8801	1562.219

Des -> KEP								Des PRA -> KEP						KEP -> Des						Des + KEP		
Ins tâ nci a		T. na fase Des	T. PRA alto: fase Des	T. na fase KEP	T. PRA alto: fase KEP	Total Transp lantes	Total T. PRA alto	Nº de Dessensib ilizações	T. PRA alto: fase Des	T. na fase KEP	T.PRA alto: fase KEP	Total Transp lantes	Total T. PRA alto	T. na fase KEP	T.PRA alto: fase KEP	T. na fase Des	T. PRA alto: fase Des	Total Transp lantes	Total T. PRA alto	Nº de Dessensib ilizações	Transp lantes	T. PRA alto
1	VA	5	1	0	0	5	1	1	1	3	0	4	1	3	0	2	1	5	1	2	7	2
	%	20.0	25.0	0.0	0.0	20.0	25.0	4.0	25.0	12.0	0.0	16.0	25.0	12.0	0.0	8.0	25.0	20.0	25.0	8.0	28.0	50.0
2	VA	7	3	0	0	7	3	3	3	5	1	8	4	8	2	3	2	11	4	3	11	4
	%	28.0	50.0	0.0	0.0	28.0	50.0	12.0	50.0	20.0	16.7	32.0	66.7	32.0	33.3	12.0	33.3	44.0	66.7	12.0	44.0	66.7
3	VA	11	6	0	0	11	6	6	6	6	0	12	6	11	5	1	1	12	6	6	14	9
	%	44.0	66.7	0.0	0.0	44.0	66.7	24.0	66.7	24.0	0.0	48.0	66.7	44.0	55.6	4.0	11.1	48.0	66.7	24.0	56.0	100.0
4	VA	8	7	0	0	8	7	7	7	3	0	10	7	7	3	5	5	12	8	6	12	9
	%	32.0	53.8	0.0	0.0	32.0	53.8	28.0	53.8	12.0	0.0	40.0	53.8	28.0	23.1	20.0	38.5	48.0	61.5	24.0	48.0	69.2
5	VA	9	5	2	0	11	5	5	5	7	0	12	5	11	3	2	2	13	5	5	14	7
	%	36.0	62.5	8.0	0.0	44.0	62.5	20.0	62.5	28.0	0.0	48.0	62.5	44.0	37.5	8.0	25.0	52.0	62.5	20.0	56.0	87.5
6	VA	10	6	2	0	12	6	6	6	8	1	14	7	13	5	2	2	15	7	6	16	9
	%	40.0	66.7	8.0	0.0	48.0	66.7	24.0	66.7	32.0	11.1	56.0	77.8	52.0	55.6	8.0	22.2	60.0	77.8	24.0	64.0	100.0
7	VA	8	5	2	0	10	5	5	5	6	0	11	5	10	4	2	1	12	5	4	13	8
	%	32.0	62.5	8.0	0.0	40.0	62.5	20.0	62.5	24.0	0.0	44.0	62.5	40.0	50.0	8.0	12.5	48.0	62.5	16.0	52.0	100.0
8	VA	6	4	2	1	8	5	4	4	6	1	10	5	11	4	1	1	12	5	5	13	8
	%	24.0	50.0	8.0	12.5	32.0	62.5	16.0	50.0	24.0	12.5	40.0	62.5	44.0	50.0	4.0	12.5	48.0	62.5	20.0	52.0	100.0
9	VA	6	3	0	0	6	3	3	3	6	0	9	3	9	3	0	0	9	3	4	12	6
	%	24.0	50.0	0.0	0.0	24.0	50.0	12.0	50.0	24.0	0.0	36.0	50.0	36.0	50.0	0.0	0.0	36.0	50.0	16.0	48.0	100.0
10	VA	8	6	0	0	8	6	6	6	3	0	9	6	6	4	4	3	10	7	5	12	6
	%	32.0	54.5	0.0	0.0	32.0	54.5	24.0	54.5	12.0	0.0	36.0	54.5	24.0	36.4	16.0	27.3	40.0	63.6	20.0	48.0	54.5
Méd ia	VA	7.8	4.6	0.8	0.1	8.6	4.7	4.6	4.6	5.3	0.3	9.9	4.9	8.9	3.3	2.2	1.8	11.1	5.1	4.6	12.4	6.8
	%	31.2	54.2	3.2	1.3	34.4	55.4	18.4	54.2	21.2	4.0	39.6	58.2	35.6	39.1	8.8	20.7	44.4	59.9	18.4	49.6	82.8

Tabela 14: Resultados obtidos nas simulações para as instâncias de dimensão $n = 25$ e $k = 3$.

Ins tâ n c i a	Des -> KEP						Des PRA -> KEP						KEP -> Des						Des + KEP		
	T. na fase Des	T. PRA alto: fase Des	T. na fase KEP	T. PRA alto: fase KEP	Total Transp lantes	Total T. PRA alto	Nº de Dessensibi lizações	T. PRA alto: fase Des	T. na fase KEP	T. PRA alto: fase KEP	Total Transp lantes	Total T. PRA alto	T. na fase KEP	T. PRA alto: fase KEP	T. na fase Des	T. PRA alto: fase Des	Total Transp lantes	Total T. PRA alto	Nº de Dessensibi lizações	Transp lantes	T. PRA alto
1	VA	5	1	0	0	5	1	1	3	0	4	1	3	0	2	1	5	1	2	7	2
	%	20.0	25.0	0.0	0.0	20.0	4.0	25.0	12.0	0.0	16.0	25.0	12.0	0.0	8.0	25.0	20.0	25.0	8.0	28.0	50.0
2	VA	7	3	0	0	7	3	3	5	1	8	4	9	2	2	2	11	4	2	11	4
	%	28.0	50.0	0.0	0.0	28.0	12.0	50.0	20.0	16.7	32.0	66.7	36.0	33.3	8.0	33.3	44.0	66.7	8.0	44.0	66.7
3	VA	11	6	0	0	11	6	6	6	0	12	6	11	5	1	1	12	6	6	14	9
	%	44.0	66.7	0.0	0.0	44.0	24.0	66.7	24.0	0.0	48.0	66.7	44.0	55.6	4.0	11.1	48.0	66.7	24.0	56.0	100.0
4	VA	8	7	0	0	8	7	7	3	0	10	7	8	4	4	4	12	8	6	12	9
	%	32.0	53.8	0.0	0.0	32.0	28.0	53.8	12.0	0.0	40.0	53.8	32.0	30.8	16.0	30.8	48.0	61.5	24.0	48.0	69.2
5	VA	9	5	2	0	11	5	5	7	0	12	5	11	3	2	2	13	5	5	14	7
	%	36.0	62.5	8.0	0.0	44.0	20.0	62.5	28.0	0.0	48.0	62.5	44.0	37.5	8.0	25.0	52.0	62.5	20.0	56.0	87.5
6	VA	10	6	2	0	12	6	6	8	1	14	7	14	5	1	1	15	6	6	16	9
	%	40.0	66.7	8.0	0.0	48.0	24.0	66.7	32.0	11.1	56.0	77.8	56.0	55.6	4.0	11.1	60.0	66.7	24.0	64.0	100.0
7	VA	8	5	2	0	10	5	5	6	0	11	5	11	4	1	1	12	5	4	13	8
	%	32.0	62.5	8.0	0.0	40.0	20.0	62.5	24.0	0.0	44.0	62.5	44.0	50.0	4.0	12.5	48.0	62.5	16.0	52.0	100.0
8	VA	6	4	2	1	8	5	4	6	1	10	5	11	5	1	1	12	6	4	13	8
	%	24.0	50.0	8.0	12.5	32.0	16.0	50.0	24.0	12.5	40.0	62.5	44.0	62.5	4.0	12.5	48.0	75.0	16.0	52.0	100.0
9	VA	6	3	0	0	6	3	3	6	0	9	3	10	3	0	0	10	3	4	12	6
	%	24.0	50.0	0.0	0.0	24.0	12.0	50.0	24.0	0.0	36.0	50.0	40.0	50.0	0.0	0.0	40.0	50.0	16.0	48.0	100.0
10	VA	8	6	0	0	8	6	6	3	0	9	6	7	4	3	2	10	6	3	12	6
	%	32.0	54.5	0.0	0.0	32.0	24.0	54.5	12.0	0.0	36.0	54.5	28.0	36.4	12.0	18.2	40.0	54.5	12.0	48.0	54.5
Méd ia	VA	7.8	4.6	0.8	0.1	8.6	4.6	4.6	5.3	0.3	9.9	4.9	9.5	3.5	1.7	1.5	11.2	5	4.2	12.4	6.8
	%	31.2	54.2	3.2	1.3	34.4	18.4	54.2	21.2	4.0	39.6	58.2	38.0	41.2	6.8	18.0	44.8	59.1	16.8	49.6	82.8

Tabela 15: Resultados obtidos nas simulações para as instâncias de dimensão n = 25 e k = 4.

Des -> KEP									Des PRA -> KEP					KEP -> Des						Des + KEP		
Instância		Trans plant es na fase Des	T.s PRA alto: fase Des	Trans plant es na fase KEP	T. PRA alto: fase KEP	Total Trans plant es	Total T. PRA alto	Nº de Des	T. PRA alto: fase Des	Trans plant es na fase KEP	T. PRA alto: fase KEP	Total Trans plant es	Total T. PRA alto	Trans plant es na fase KEP	T. PRA alto: fase KEP	Trans plant es na fase Des	T. PRA alto: fase Des	Total Trans plant es	Total T. PRA alto	Nº de Des	Trans plant es	T. PRA alto
1	VA	19	9	6	0	25	9	9	9	24	2	33	11	30	9	2	2	32	11	8	36	16
	%	38.0	56.3	12.0	0.0	50.0	56.3	18.0	56.3	48.0	12.5	66.0	68.8	60.0	56.3	4.0	12.5	64.0	68.8	16.0	72.0	100.0
2	VA	17	9	6	0	23	9	9	9	16	1	25	10	28	9	1	1	29	10	3	31	12
	%	34.0	64.3	12.0	0.0	46.0	64.3	18.0	64.3	32.0	7.1	50.0	71.4	56.0	64.3	2.0	7.1	58.0	71.4	6.0	62.0	85.7
3	VA	15	9	6	0	21	9	9	9	15	1	24	10	24	9	2	2	26	11	6	28	13
	%	30.0	69.2	12.0	0.0	42.0	69.2	18.0	69.2	30.0	7.7	48.0	76.9	48.0	69.2	4.0	15.4	52.0	84.6	12.0	56.0	100.0
4	VA	15	9	4	0	19	9	9	9	17	2	26	11	25	8	3	3	28	11	7	33	14
	%	30.0	60.0	8.0	0.0	38.0	60.0	18.0	60.0	34.0	13.3	52.0	73.3	50.0	53.3	6.0	20.0	56.0	73.3	14.0	66.0	93.3
5	VA	18	8	6	0	24	8	8	8	21	1	29	9	30	8	1	1	31	9	2	31	10
	%	36.0	61.5	12.0	0.0	48.0	61.5	16.0	61.5	42.0	7.7	58.0	69.2	60.0	61.5	2.0	7.7	62.0	69.2	4.0	62.0	76.9
6	VA	18	10	6	0	24	10	10	10	18	2	28	12	29	10	3	3	32	13	5	33	15
	%	36.0	62.5	12.0	0.0	48.0	62.5	20.0	62.5	36.0	12.5	56.0	75.0	58.0	62.5	6.0	18.8	64.0	81.3	10.0	66.0	93.8
7	VA	20	16	4	1	24	17	16	16	11	2	27	18	26	14	3	3	29	17	4	31	20
	%	40.0	80.0	8.0	5.0	48.0	85.0	32.0	80.0	22.0	10.0	54.0	90.0	52.0	70.0	6.0	15.0	58.0	85.0	8.0	62.0	100.0
8	VA	14	4	2	1	16	5	4	4	17	3	21	7	22	6	0	0	22	6	3	22	9
	%	28.0	33.3	4.0	8.3	32.0	41.7	8.0	33.3	34.0	25.0	42.0	58.3	44.0	50.0	0.0	0.0	44.0	50.0	6.0	44.0	75.0
9	VA	19	15	6	0	25	15	15	15	11	0	26	15	32	12	3	3	35	15	8	37	20
	%	38.0	75.0	12.0	0.0	50.0	75.0	30.0	75.0	22.0	0.0	52.0	75.0	64.0	60.0	6.0	15.0	70.0	75.0	16.0	74.0	100.0
10	VA	18	12	2	0	20	12	12	12	12	0	24	12	23	8	4	4	27	12	8	30	18
	%	36.0	63.2	4.0	0.0	40.0	63.2	24.0	63.2	24.0	0.0	48.0	63.2	46.0	42.1	8.0	21.1	54.0	63.2	16.0	60.0	94.7
Média	VA	17.3	10.1	4.8	0.2	22.1	10.3	10.1	10.1	16.2	1.4	26.3	11.5	26.9	9.3	2.2	2.2	29.1	11.5	5.4	31.2	14.7
	%	34.6	62.5	9.6	1.3	44.2	63.9	20.2	62.5	32.4	9.6	52.6	72.1	53.8	58.9	4.4	13.3	58.2	72.2	10.8	62.4	91.9

Tabela 16: Resultados obtidos nas simulações para as instâncias de dimensão n = 50 e k = 3.

		Des -> KEP						Des PRA -> KEP						KEP -> Des						Des + KEP		
Instância		Trans plant es na fase Des	T.s PRA alto: fase Des	Trans plant es na fase KEP	T. PRA alto: fase KEP	Total Trans plant es	Total T. PRA alto	Nº de Des	T. PRA alto: fase Des	Trans plant es na fase KEP	T. PRA alto: fase KEP	Total Trans plant es	Total T. PRA alto	Trans plant es na fase KEP	T. PRA alto: fase KEP	Trans plant es na fase Des	T. PRA alto: fase Des	Total Trans plant es	Total T. PRA alto	Nº de Des	Trans plant es	T. PRA alto
1	VA	19	9	6	1	25	10	9	9	25	4	34	13	32	11	2	2	34	13	7	36	16
	%	38.0	56.3	12.0	6.3	50.0	62.5	18.0	56.3	50.0	25.0	68.0	81.3	64.0	68.8	4.0	12.5	68.0	81.3	14.0	72.0	100.0
2	VA	17	9	6	0	23	9	9	9	17	1	26	10	30	10	1	1	31	11	2	31	12
	%	34.0	64.3	12.0	0.0	46.0	64.3	18.0	64.3	34.0	7.1	52.0	71.4	60.0	71.4	2.0	7.1	62.0	78.6	4.0	62.0	85.7
3	VA	15	9	6	0	21	9	9	9	16	2	25	11	25	9	2	2	27	11	5	28	13
	%	30.0	69.2	12.0	0.0	42.0	69.2	18.0	69.2	32.0	15.4	50.0	84.6	50.0	69.2	4.0	15.4	54.0	84.6	10.0	56.0	100.0
4	VA	15	9	4	0	19	9	9	9	17	2	26	11	26	10	1	1	27	11	5	33	14
	%	30.0	60.0	8.0	0.0	38.0	60.0	18.0	60.0	34.0	13.3	52.0	73.3	52.0	66.7	2.0	6.7	54.0	73.3	10.0	66.0	93.3
5	VA	18	8	6	0	24	8	8	8	21	1	29	9	30	9	1	1	31	10	1	31	10
	%	36.0	61.5	12.0	0.0	48.0	61.5	16.0	61.5	42.0	7.7	58.0	69.2	60.0	69.2	2.0	7.7	62.0	76.9	2.0	62.0	76.9
6	VA	18	10	6	0	24	10	10	10	18	2	28	12	31	10	2	2	33	12	5	33	15
	%	36.0	62.5	12.0	0.0	48.0	62.5	20.0	62.5	36.0	12.5	56.0	75.0	62.0	62.5	4.0	12.5	66.0	75.0	10.0	66.0	93.8
7	VA	20	16	4	1	24	17	16	16	13	3	29	19	30	18	1	1	31	19	2	31	20
	%	40.0	80.0	8.0	5.0	48.0	85.0	32.0	80.0	26.0	15.0	58.0	95.0	60.0	90.0	2.0	5.0	62.0	95.0	4.0	62.0	100.0
8	VA	14	4	2	1	16	5	4	4	17	3	21	7	22	6	0	0	22	6	3	22	9
	%	28.0	33.3	4.0	8.3	32.0	41.7	8.0	33.3	34.0	25.0	42.0	58.3	44.0	50.0	0.0	0.0	44.0	50.0	6.0	44.0	75.0
9	VA	19	15	6	0	25	15	15	15	11	0	26	15	33	13	2	2	35	15	8	37	20
	%	38.0	75.0	12.0	0.0	50.0	75.0	30.0	75.0	22.0	0.0	52.0	75.0	66.0	65.0	4.0	10.0	70.0	75.0	16.0	74.0	100.0
10	VA	18	12	2	0	20	12	12	12	12	1	24	13	25	11	2	2	27	13	7	30	18
	%	36.0	63.2	4.0	0.0	40.0	63.2	24.0	63.2	24.0	5.3	48.0	68.4	50.0	57.9	4.0	10.5	54.0	68.4	14.0	60.0	94.7
Média	VA	17.3	10.1	4.8	0.3	22.1	10.4	10.1	10.1	16.7	1.9	26.8	12	28.4	10.7	1.4	1.4	29.8	12.1	4.5	31.2	14.7
	%	34.6	62.5	9.6	2.0	44.2	64.5	20.2	62.5	33.4	12.6	0.5	75.2	56.8	67.1	2.8	8.7	59.6	75.8	9.0	62.4	91.9

Tabela 17: Resultados obtidos nas simulações para as instâncias de dimensão n = 50 e k = 4.

		Des -> KEP						Des PRA -> KEP						KEP -> Des						Des + KEP		
Instância		Trans plant es na fase Des	T.s PRA alto: fase Des	Trans plant es na fase KEP	T. PRA alto: fase KEP	Total Trans plant es	Total T. PRA alto	Nº de Des	T. PRA alto: fase Des	Trans plant es na fase KEP	T. PRA alto: fase KEP	Total Trans plant es	Total T. PRA alto	Trans plant es na fase KEP	T. PRA alto: fase KEP	Trans plant es na fase Des	T. PRA alto: fase Des	Total Trans plant es	Total T. PRA alto	Nº de Des	Trans plant es	T. PRA alto
1	VA	47	23	10	1	57	24	23	23	10	1	33	24	74	27	1	1	75	28	3	78	28
	%	47.0	71.9	10.0	3.1	57.0	75.0	23.0	71.9	10.0	3.1	33.0	75.0	74.0	84.4	1.0	3.1	75.0	87.5	3.0	78.0	87.5
2	VA	27	18	12	0	39	18	18	18	12	0	30	18	56	21	0	0	56	21	5	56	25
	%	27.0	72.0	12.0	0.0	39.0	72.0	18.0	72.0	12.0	0.0	30.0	72.0	56.0	84.0	0.0	0.0	56.0	84.0	5.0	56.0	100.0
3	VA	35	20	8	0	43	20	20	20	8	0	28	20	63	26	0	0	63	26	7	66	30
	%	35.0	66.7	8.0	0.0	43.0	66.7	20.0	66.7	8.0	0.0	28.0	66.7	63.0	86.7	0.0	0.0	63.0	86.7	7.0	66.0	100.0
4	VA	36	20	4	1	40	21	20	20	4	1	24	21	56	24	1	1	57	25	9	60	32
	%	36.0	62.5	4.0	3.1	40.0	65.6	20.0	62.5	4.0	3.1	24.0	65.6	56.0	75.0	1.0	3.1	57.0	78.1	9.0	60.0	100.0
5	VA	36	25	10	1	46	26	25	25	10	1	35	26	52	22	4	4	56	26	7	60	29
	%	36.0	80.6	10.0	3.2	46.0	83.9	25.0	80.6	10.0	3.2	35.0	83.9	52.0	71.0	4.0	12.9	56.0	83.9	7.0	60.0	93.5
6	VA	35	22	6	0	41	22	22	22	6	0	28	22	56	25	2	2	58	27	9	60	34
	%	35.0	62.9	6.0	0.0	41.0	62.9	22.0	62.9	6.0	0.0	28.0	62.9	56.0	71.4	2.0	5.7	58.0	77.1	9.0	60.0	97.1
7	VA	35	19	6	0	41	19	19	19	6	0	25	19	62	23	0	0	62	23	6	64	26
	%	35.0	73.1	6.0	0.0	41.0	73.1	19.0	73.1	6.0	0.0	25.0	73.1	62.0	88.5	0.0	0.0	62.0	88.5	6.0	64.0	100.0
8	VA	29	21	14	3	43	24	21	21	14	3	35	24	59	26	0	0	59	26	2	60	27
	%	29.0	72.4	14.0	10.3	43.0	82.8	21.0	72.4	14.0	10.3	35.0	82.8	59.0	89.7	0.0	0.0	59.0	89.7	2.0	60.0	93.1
9	VA	32	19	10	2	42	21	19	19	10	2	29	21	55	24	3	3	58	27	7	59	31
	%	32.0	61.3	10.0	6.5	42.0	67.7	19.0	61.3	10.0	6.5	29.0	67.7	55.0	77.4	3.0	9.7	58.0	87.1	7.0	59.0	100.0
10	VA	44	29	10	1	54	30	29	29	10	1	39	30	62	26	4	4	66	30	8	71	34
	%	44.0	82.9	10.0	2.9	54.0	85.7	29.0	82.9	10.0	2.9	39.0	85.7	62.0	74.3	4.0	11.4	66.0	85.7	8.0	71.0	97.1
Média	VA	35.6	21.6	9	0.9	44.6	22.5	21.6	21.6	9	0.9	30.6	22.5	59.5	24.4	1.5	1.5	61	25.9	6.3	63.4	29.6
	%	35.6	70.6	9.0	2.9	44.6	73.5	21.6	70.6	9.0	2.9	0.3	73.5	59.5	80.2	1.5	4.6	61.0	84.8	6.3	63.4	96.8

Tabela 18: Resultados obtidos nas simulações para as instâncias de dimensão n = 100 e k = 3.